

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 364**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2021** **PCT/EP2021/050697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2021** **WO21144364**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2021** **E 21701070 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2024** **EP 4090318**

54 Título: **Partículas de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente de oxihidróxido sucroférico**

30 Prioridad:

16.01.2020 EP 20152163

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

22.08.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FRISON, NICOLAS;
SPICHIGER, MIRIAM y
ITTEL, MÉLANIE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 977 364 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

Partículas de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente de oxihidróxido sucroférico

Descripción

El oxihidróxido sucroférico es un adsorbente de fosfato que actualmente se comercializa como comprimido masticable con el nombre comercial Velporo®. El documento WO2009/062993 A1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden oxihidróxido de hierro en alta carga, en una forma adecuada para la administración oral. El documento WO2015/078900 describe composiciones farmacéuticas, que comprenden un aglutinante de fosfato, en particular, oxihidróxido sucroférico, donde las partículas de aglutinante de fosfato tienen una determinada distribución del tamaño de partícula con un d50 en el intervalo de 30 a 120 µm. Mediante un proceso de secado por pulverización se obtiene el oxihidróxido sucroférico descrito en el mismo, que se formula, a continuación, con excipientes adicionales hasta obtener un polvo que se prensa en comprimidos masticables que comprenden 2.500 mg de oxihidróxido sucroférico correspondientes a aproximadamente 500 mg de hierro. En determinadas aplicaciones, en particular, aplicaciones pediátricas o para pacientes con disfagia, no resulta deseable un comprimido masticable de este tamaño. Por lo tanto, los inventores buscaron diferentes formas farmacéuticas. Cuando intentaron formar comprimidos más pequeños, tales como microcomprimidos, que tienen, generalmente, diámetros entre 1 a 4 mm, los inventores se enfrentaron a problemas inesperados. Obviamente, debido a las mayores fuerzas de expulsión en las herramientas de formación de microcomprimidos, descubrieron que el uso de las composiciones conocidas de oxihidróxido sucroférico conducían a marcas de color marrón oscuro en los extremos de los microcomprimidos. Los inventores, por lo tanto, estuvieron buscando formas de resolver este problema. Sorprendentemente, descubrieron que, cuando las conocidas partículas de oxihidróxido sucroférico obtenidas mediante secado por pulverización se sometían a aglomeración, lo que provocaba una disminución de las partículas más pequeñas y un aumento de las partículas más grandes, el uso de tales partículas aglomeradas de oxihidróxido sucroférico en la formación de comprimidos permite también la fabricación de comprimidos más pequeños adecuados, en particular, microcomprimidos o minicomprimidos. Por consiguiente, la presente invención proporciona partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico, en donde la fracción de partículas con tamaños de partícula superiores a 90 µm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y en donde preferentemente la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 µm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 30 % en peso o más y más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz. El análisis por tamiz se lleva a cabo, en particular, basándose en la estimación de la distribución del tamaño de partícula de la Farmacopea Europea 2.9.38 mediante tamizado analítico, preferentemente de acuerdo con el siguiente método de determinación:

- Método de tamizado = vibración mecánica (agitador con tamiz vibratorio, por ejemplo, Retsch AS200)
- Tamaño de muestra = 100 g
- Columna de tamices = 0 (placa inferior), 90, 125, 180, 250, 355, 500 y 710 micrómetros
- Nivel de amplitud = 1,5
- Duración = 10 minutos.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 µm a 125 µm es del 3 % en peso o más, más preferentemente del 4 % en peso o más, todavía más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 µm a 125 µm es como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 15 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 10 % en peso, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 µm a 125 µm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 15 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 10 % en peso, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 µm a 180 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más,

basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 µm a 180 µm es como máximo del 20 % en peso,

- 5 más preferentemente como máximo del 15 % en peso,
todavía más preferentemente como máximo del 12 % en peso.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 µm a 180 µm está en el intervalo del

- 10 3 % en peso al 20 % en peso,
más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 15 % en peso,
todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 12 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 µm a 250 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 µm a 250 µm es como máximo del 20 % en peso,

- 20 más preferentemente como máximo del 15 % en peso,
todavía más preferentemente como máximo del 10 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 µm a 250 µm está en el intervalo del

- 25 3 % en peso al 20 % en peso,
más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 15 % en peso,
todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 10 % en peso,
30 basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 µm a 355 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 µm a 355 µm es como máximo del 20 % en peso,

- 35 más preferentemente como máximo del 16 % en peso,
todavía más preferentemente como máximo del 13 % en peso,
40 basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 µm a 355 µm está en el intervalo del

- 45 3 % en peso al 20 % en peso,
más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 16 % en peso,
todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 13 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 µm a 500 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, más preferentemente del 8 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 µm a 500 µm es como máximo del 20 % en peso,

- 55 más preferentemente como máximo del 18 % en peso,
todavía más preferentemente como máximo del 16 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 µm a 500 µm está en el intervalo del

- 60 3 % en peso al 20 % en peso,
más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 18 % en peso,
todavía más preferentemente en el intervalo del 8 % en peso al 16 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
65 Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 µm a 710 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más,

basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 μm a 710 μm es como máximo del 20 % en peso,

- 5 más preferentemente como máximo del 16 % en peso,
todavía más preferentemente como máximo del 13 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 μm a 710 μm está en el intervalo del

- 10 3 % en peso al 20 % en peso,
más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 16 % en peso,
todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 13 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 a 710 μm es del 30 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

- 20 Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 a 710 μm es como máximo del 70 % en peso,
más preferentemente como máximo del 60 % en peso,
todavía más preferentemente como máximo del 55 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 μm a 710 μm está en el intervalo del

- 25 30 % en peso al 70 % en peso,
más preferentemente en el intervalo del 35 % en peso al 60 % en peso,
30 todavía más preferentemente en el intervalo del 40 % en peso al 55 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente,

- 35 la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 μm a 180 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 μm a 250 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 μm a 355 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 μm a 500 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, más preferentemente del 8 % en peso o más, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 μm a 710 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente,

- 45 la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 μm a 180 μm es como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 15 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 12 % en peso, y
50 la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 μm a 250 μm es como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 15 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 10 % en peso, y
la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 μm a 355 μm es como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 16 % en peso, todavía más preferentemente
55 como máximo del 13 % en peso, y
la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 μm a 500 μm es como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 18 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 16 % en peso, y
la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 μm a 710 μm es
60 como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 16 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 13 % en peso,
basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente,

- 65 la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 μm a 180 μm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 15 % en peso, todavía más

preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 12 % en peso, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 µm a 250 µm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 15 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 10 % en peso, y

5 la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 µm a 355 µm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 16 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 13 % en peso, y

10 la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 µm a 500 µm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 18 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 8 % en peso al 16 % en peso, y

la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 µm a 710 µm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 16 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 13 % en peso,

basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, la fracción de partículas que tienen un tamaño de partícula >710 µm es inferior al 5 % en peso y, preferentemente, inferior al 3 % en peso, basándose en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

Preferentemente, las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, consisten en oxihidróxido de hierro (III), sacarosa, uno o más almidones y, opcionalmente, agua residual. Más preferentemente, las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, son partículas de oxihidróxido sucroférico. El "oxihidróxido sucroférico" (DENOMINACIÓN COMÚN ADOPTADA POR EL CONSEJO DE USAN [Denominación oficial estadounidense]) es una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y almidones. Tal como se describe en el documento WO2015/078900, el oxihidróxido sucroférico es un oxihidróxido de hierro (III) polinuclear estabilizado, que se puede obtener, en particular, mediante la precipitación de oxihidróxido de hierro (III) polinuclear a partir de una solución de cloruro de hierro (III) con carbonato de sodio, la posterior adición de sacarosa y almidones y el sometimiento de la suspensión a secado por pulverización. Tal proceso conduce a partículas de oxihidróxido sucroférico que, generalmente, tienen más de aproximadamente el 80 % en peso de partículas de menos de 90 µm, es decir, la fracción de partículas más gruesas de más de 90 µm es, generalmente, de aproximadamente el 20 % en peso o menos, aunque también resulta posible obtener las partículas más gruesas reivindicadas directamente a partir del proceso de secado por pulverización, mediante la aplicación de condiciones adecuadas de secado por pulverización. De acuerdo con la presente invención, las partículas que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico, sin embargo, se someten preferentemente a un proceso de aglomeración o granulación, tal como se describe a continuación, lo que conduce a una distribución del tamaño de partícula más gruesa, que se caracteriza por tener una fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 90 µm del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y por tener la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 µm del 25 % en peso o más, preferentemente del 30 % en peso o más y más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz, tal como se ha mencionado anteriormente. Tales partículas se pueden comprimir, opcionalmente, después de mezclarlas con cantidades muy bajas de uno o más excipientes para formar microcomprimidos o minicomprimidos sin la formación de marcas en los extremos de los microcomprimidos o minicomprimidos y con una alta carga de, en particular, oxihidróxido sucroférico.

El término "almidón", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier producto de almidón usado convencionalmente (tal como almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de tapioca) en formas natural, pregelatinizada, degradada, modificada y derivatizada, preferentemente adecuadas para compresión directa, y mezclas de los mismos. Los productos más preferidos incluyen almidón natural y pregelatinizado, tal como, en particular, una mezcla que tiene una relación en peso (natural:pregelatinizado) en el intervalo de peso de 10:1 a 0,5:1, preferentemente en el intervalo de 3:1 a 0,5:1, más preferentemente en el intervalo de 2:1 a 1:1, todavía más preferentemente de aproximadamente 2:1. Lo más preferentemente, se usa una mezcla de almidón de patata y almidón pregelatinizado en una relación en peso de aproximadamente 2:1.

De conformidad con la presente invención, las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, en particular, las partículas de oxihidróxido sucroférico, comprenden, preferentemente, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 50 % en peso de oxihidróxido de hierro (III), aproximadamente del 20 al 50 % en peso de sacarosa y aproximadamente del 20 al 50 % en peso de uno o más almidones, basándose en el peso total de las partículas. Más preferentemente, las partículas comprenden de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40 % en peso de oxihidróxido de hierro (III), de aproximadamente el 20 al 40 % en peso de sacarosa y de aproximadamente el 20 al 40 % en peso de uno o más almidones, basándose en el peso total de las partículas. Todavía más preferentemente, las partículas comprenden de aproximadamente el 28 a aproximadamente el 38 % en peso de oxihidróxido de hierro (III), de aproximadamente el 25 al 35 % en peso de sacarosa y de aproximadamente el 23 al 33 % en peso de uno o más almidones, basándose en el peso total de las partículas. En una realización preferida adicional, las partículas de acuerdo con la invención comprenden una mezcla de almidón

natural y pregelatinizado. El almidón natural incluye, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz y almidón de tapioca, prefiriéndose el almidón de patata. El almidón pregelatinizado se obtiene adecuadamente mediante gelatinización del almidón, que es un proceso de ruptura de los enlaces intermoleculares de las moléculas de almidón en presencia de agua y calor, que permite que los sitios de enlace de hidrógeno (el hidroxilo de hidrógeno y oxígeno) capten más agua. Tal como se ha explicado anteriormente, resultan particularmente adecuadas las mezclas de almidón natural y pregelatinizado, tal como, en particular, una mezcla que tiene una relación en peso (natural:pregelatinizado) en el intervalo de peso de 10:1 a 0,5:1, preferentemente en el intervalo de 3:1 a 0,5:1, más preferentemente en el intervalo de 2:1 a 1:1 y lo más preferentemente en una relación en peso de aproximadamente 2:1.

Preferentemente, las partículas de acuerdo con la invención tienen un contenido de hierro de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 28 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 19 a aproximadamente el 23 % en peso, basándose en el peso total de las partículas.

Las partículas de acuerdo con la invención pueden comprender agua en una cantidad de hasta aproximadamente el 15 % en peso, preferentemente de hasta aproximadamente el 10 % en peso, basándose en el peso total de las partículas.

Las partículas de acuerdo con la invención, en particular, las partículas de oxihidróxido sucroférico consisten adecuadamente en oxihidróxido de hierro (III), sacarosa, uno o más almidones y agua.

La presente invención se refiere, además, a un proceso preferido para la fabricación de las partículas de acuerdo con la invención, en donde las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente, las partículas de oxihidróxido sucroférico que tienen una fracción de partículas con tamaños de partícula superiores a 90 µm de menos del 25 % en peso, se someten a un proceso de aglomeración o granulación, tal como un proceso de granulación en seco o húmedo, preferentemente un proceso de granulación (compactación) en seco. En una realización particularmente preferida del proceso para la fabricación de acuerdo con la invención, las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente, las partículas de oxihidróxido sucroférico que tienen una fracción de partículas con tamaños de partícula superiores a 90 µm de menos del 25 % en peso, se someten a compactación con un compactador de rodillos. La compactación con rodillos se lleva a cabo preferentemente de la siguiente manera: el fármaco pasa a través del compactador de rodillos con una separación entre rodillos y presión hidráulica definidas para obtener cintas que se rompen con una picadora y, posteriormente, se muelen a través de un tamaño de pantalla de malla final definido. Tal como se ha mencionado anteriormente, como alternativa, las partículas de acuerdo con la invención también se pueden obtener directamente mediante el proceso de secado por pulverización mediante el ajuste adecuado de las condiciones de secado por pulverización.

Las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente, las partículas de oxihidróxido sucroférico que tienen una fracción de partículas con tamaños de partícula superiores a 90 µm de menos del 25 % en peso usadas como material de partida para el proceso de aglomeración, se obtienen, preferentemente, mediante el secado por pulverización de una suspensión acuosa que comprende oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, tal como se ha mencionado anteriormente. Preferentemente, la suspensión acuosa que comprende oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, que comprende preferentemente oxihidróxido sucroférico, se somete a atomización antes del secado por pulverización. La atomización de la alimentación se podría lograr, generalmente, mediante dispositivos de alimentación básicos del tipo de boquilla de fluido individual o de presión, del tipo de boquilla de fluido doble o neumático y del tipo centrífugo (disco giratorio). En la presente invención, la atomización se realiza preferentemente con un atomizador de tipo centrífugo (disco giratorio). La atomización centrífuga logra la dispersión mediante la fuerza centrífuga, siendo bombeada la disolución acuosa de alimentación a un disco giratorio. En la presente invención, en particular, se halló que el secado por pulverización en una planta de secado por pulverización Anhidro tipo CSD n.º 73 daba como resultado un proceso de secado adecuado. En el caso de la atomización de la suspensión acuosa concentrada de PA21, se puede usar un atomizador centrífugo CE 250, que se atomiza mediante la alimentación de la alimentación de líquido a una rueda de alta velocidad. Gracias a un atomizador rotatorio, resulta posible ajustar la velocidad de la rueda y, de este modo, el tamaño de partícula mejor que con una boquilla. Además, la atomización rotatoria es más adecuada para un secador por pulverización de corta duración. El polvo recibido del proceso de secado por pulverización debe tener buena fluidez y el tamaño de partícula del producto seco no debe ser demasiado pequeño. Gracias al atomizador rotatorio, se puede ajustar el tamaño de partícula, en particular, mediante variación de la velocidad de la rueda. La velocidad de la rueda 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 seco, así como en su pérdida por secado. Una mayor velocidad de la rueda produce gotas más pequeñas, lo que da como resultado un tamaño de partícula más pequeño del polvo seco y una menor pérdida por secado, debido a que una gota más pequeña contiene menos agua que se vaporiza más rápido durante su paso a través de la cámara de secado. Dado que la correlación entre la velocidad de la rueda y el tamaño de partícula depende de la geometría de la cámara, esta ha de adaptarse a cada planta individual. En lo que respecta a la geometría de la planta de secado por pulverización Anhidro preferida tipo CSD n.º 73 usada, se halló que la velocidad de rueda de entre 12.000 y 20.000 rpm era adecuada para el logro de la distribución de tamaño de partícula deseada. La temperatura de entrada del aire define la energía de secado que se introduce en el

secador por pulverización. Junto con el flujo de gas de entrada, esta define la capacidad de secado. El flujo de gas de entrada se mantuvo constante en aproximadamente $1,9 \times 10^4 \text{ m}^3/\text{h}$. Se halló que la temperatura de entrada era adecuada en el intervalo de 130 - 180 °C, en el caso de la planta de secado por pulverización Anhidro tipo CSD n.º 73.

5

La presente invención se refiere, además, al uso de partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente, el uso de partículas de oxihidróxido sucroférico que tienen una fracción de partículas con tamaños de partícula superiores a 90 μm del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y que tienen la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 μm del 25 % en peso o más, preferentemente del 30 % en peso o más y más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz, para la fabricación de una composición farmacéutica y, por tanto, se refiere también a composiciones farmacéuticas, que comprenden las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente, las partículas de oxihidróxido sucroférico que tienen una fracción de partículas con tamaños de partícula superiores a 90 μm del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y que tienen la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 μm del 25 % en peso o más, preferentemente del 30 % en peso o más y más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz. Una realización particularmente preferida se refiere a una composición farmacéutica comprimida, obtenible mediante la compresión de una composición farmacéutica, que comprende partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico que tienen una fracción de partículas con tamaños de partícula superiores a 90 μm del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y que tienen la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 μm del 25 % en peso o más, preferentemente del 30 % en peso o más y más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz. La composición farmacéutica comprimida de acuerdo con la invención se selecciona preferentemente de un comprimido, en particular, una minicomprimido o microcomprimido, que tiene, normalmente, diámetros de entre uno a cuatro milímetros. Por ejemplo, en el caso de una forma cilíndrica, el diámetro normalmente es el diámetro del área de la base del cilindro y, en el caso de una forma esférica, el diámetro normalmente es el diámetro de la esfera.

En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente el 90 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente el 95 % en peso, todavía más preferentemente al menos aproximadamente el 97 % en peso, del total de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente del oxihidróxido sucroférico, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende preferentemente oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico y uno o más excipientes, tales como cargas, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, deslizantes, agentes colorantes, saborizantes, edulcorantes, sorbentes, estabilizantes, tensioactivos, materiales de recubrimiento o plastificantes.

Los excipientes se usan típicamente en una cantidad de, por ejemplo, del 0,01 % al 10 %, o del 0,01 % al 6 % o del 0,1 % al 6 % (en peso sobre la base de peso en seco). Preferentemente, los excipientes adicionales son únicamente aquellos seleccionados de saborizantes, edulcorantes o agentes potenciadores del sabor, deslizantes o lubricantes, seleccionándose estos últimos preferentemente de estearato de magnesio o sílices coloidales, como Aerosil®, que se usan en una cantidad de como máximo el 10 %, preferentemente como máximo el 6 %, más preferentemente como máximo el 3 % (en peso sobre la base de peso en seco).

En una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende al menos un lubricante, preferentemente estearato de magnesio, y un agente saborizante. Se pueden seleccionar uno, dos, tres o más diluyentes o cargas como excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Los ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, azúcar de repostería, 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 a través de varios proveedores. La celulosa microcristalina adecuada incluye productos Avicel, fabricados por FMC Corporation. Otro diluyente es, por ejemplo, la lactosa. El diluyente, y las cargas, por ejemplo, pueden estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % al 20 % y de aproximadamente el 0,5 %-40 %, respectivamente, en peso de la composición. Se pueden seleccionar uno, dos, tres o más disgregantes. Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinil pirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de calcio reticulada y carboximetilcelulosa de sodio reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. El disgregante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición. Un disgregante también es un componente opcional pero útil

de la formulación del comprimido. Se incluyen disgregantes para garantizar que el comprimido tenga una tasa de disgregación aceptable. Los disgregantes típicos incluyen derivados de almidón y sales de carboximetilcelulosa. El glicolato de almidón de sodio es el disgregante preferido para esta formulación. Se pueden seleccionar uno, dos, tres o más lubricantes. Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilén glicol y behenato de glicerol. El lubricante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 al 10 % o del 0,1 % a aproximadamente el 6 % en peso de la composición; mientras que el deslizante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso. Típicamente, se añaden lubricantes para evitar que la mezcla de comprimido se adhiera a los punzones, reducir al mínimo la fricción durante la compresión del comprimido y permitir la retirada del comprimido del troquel. Estos lubricantes se incluyen habitualmente en la mezcla final de comprimido en cantidades normalmente cercanas o inferiores al 2 % en peso. El componente lubricante puede ser hidrófobo o hidrófilo. Los 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 troquel y la mezcla de comprimido durante la compresión y expulsión de los comprimidos. Este ayuda a prevenir la adhesión de los comprimidos a los punzones y troqueles. El estearato de magnesio también ayuda al flujo del polvo en la tolva y hacia el troquel. El lubricante preferido, el estearato de magnesio, también se emplea en la formulación. Preferentemente, el lubricante está presente en la formulación de comprimido en una cantidad de aproximadamente el 0,01 al 10 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 6 %; también se prefiere un nivel de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 % en peso; y lo más preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % en peso de la composición. Otros posibles lubricantes incluyen talco, polietilén glicol, sílice y aceites vegetales endurecidos. En una realización opcional de la invención, el lubricante no está presente en la formulación, pero se pulveriza sobre los troqueles o los punzones en lugar de añadirse directamente a la formulación. Las cargas o los vehículos sólidos convencionales son sustancias, tales como, por ejemplo, fosfatos de calcio, sulfato de calcio, estearato de calcio, monoestearato y diestearato de glicerilo, sorbitol, manitol, gelatina, gomas naturales o sintéticas, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, alginato, dextrano, goma de acacia, goma karaya, goma garrofin, tragacanto y similares; opcionalmente, se podrían emplear diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes colorantes y saborizantes. Los aglutinantes son agentes que confieren cualidades cohesivas al material en polvo. Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables como excipientes incluyen, pero sin limitación, almidones, azúcares, celulosas y derivados de las mismas, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; sacarosa; glucosa, dextrosa, lactosa, jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. Durante los ensayos clínicos, el solicitante se ha dado cuenta, además, de que el sabor del aglutinante de fosfato no era apreciado por los sujetos y afectaba directamente al cumplimiento del tratamiento terapéutico (adherencia al tratamiento). En aras de la claridad, se debe señalar que la sacarosa y los almidones que forman parte del principio activo que comprende oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, en particular, el oxihidróxido sucroférico, no cuentan como los excipientes, como los aglutinantes, edulcorantes, etc. enumerados en este caso. En una realización adicional, la composición farmacéutica de la invención comprende uno o más aditivos saborizantes o enmascaradores del sabor y colorantes, tales como, por ejemplo, saborizantes, edulcorantes, agentes potenciadores del sabor, colorantes y similares, que se usan típicamente para formas farmacéuticas orales. En una realización preferida, las formulaciones, las composiciones y los comprimidos de la invención comprenden un agente saborizante con sabor a frutos del bosque. El sabor a frutos del bosque proporciona un mejor cumplimiento y aceptación de los comprimidos con aglutinante de fosfato reivindicados. Los agentes de enmascaramiento del sabor, tales como un agente potenciador del sabor, un agente saborizante y/o un edulcorante natural o artificial, incluyendo un edulcorante intenso, se pueden incorporar en formas farmacéuticas orales, para darles un sabor más agradable o para enmascarar uno desagradable. Los edulcorantes típicos como excipientes incluyen, pero sin limitación, azúcares, como, por ejemplo, sacarosa, fructosa, lactosa, azúcar de repostería, azúcar en polvo, o son polioles que son, por ejemplo, sorbitol (por ejemplo, Neosorb), xilitol, maltitol, maltosa y polidextrosa, o una mezcla de los mismos. Los edulcorantes intensos típicos pueden incluir, pero sin limitación, por ejemplo, aspartamo, sucralosa, acesulfamo K, y/o derivados de sacarina o una mezcla de los mismos. Los edulcorantes o agentes potenciadores del sabor adecuados adicionales incluyen glucósidos, tales como, por ejemplo, neohesperidina dihidrocalcona (neohesperidina DC o NHDC), glicirrizina, glutamato y similares. Estos últimos se pueden usar en cantidades muy pequeñas y, por tanto, en lo sucesivo en el presente documento también se pueden denominar agentes potenciadores del sabor. Todos los anteriores son adecuados para usarse solos o en mezclas con otros edulcorantes y/o agentes saborizantes. Estas sustancias aseguran una gran persistencia del sabor dulce y camuflan cualquier regusto no deseado. Los edulcorantes y/o agentes potenciadores del sabor preferidos incluyen glucósidos, tales como neohesperidina dihidrocalcona. En una realización, el edulcorante de elección puede estar presente en una cantidad del 0,00001 al 2 % (p/p), preferentemente del 0,00001 al 0,1 % (p/p), lo más preferentemente del 0,00001 al 0,001 % (p/p), en relación con el peso total de la composición. El agente potenciador del sabor de elección puede estar presente en una cantidad de 0,1 a 50 ppm, preferentemente de 1 a 10 ppm, lo más preferentemente de 1 a 5 ppm, en relación con el peso total de la composición. Los agentes saborizantes típicos incluyen cualquier agente saborizante natural y artificial adecuado para aplicaciones farmacéuticas, tal como agentes saborizantes derivados de una especie, una fruta o un zumo de frutas, un zumo de verduras u hortalizas y similares, por ejemplo, saborizantes basados en cacao, caramelo, vainilla, manzana, albaricoque, baya (por ejemplo, mora, grosella roja, grosella negra, fresa, frambuesa, fruto del bosque, etc.), menta, panetón, miel, fruto seco, malta, cola, verbena o cualquier combinación de los mismos, tal como, por ejemplo, caramelo/vainilla, fruta/nata (por ejemplo, fresa/nata) y similares. En una realización, el agente saborizante de elección puede estar presente en una cantidad

del 0,01 al 12 % (p/p), preferentemente del 0,1 al 6 % (p/p), lo más preferentemente del 0,1 al 4 % (p/p), en relación con el peso total de la composición. Los ejemplos adicionales de excipientes útiles se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edición, editado por A. H. Kibbe, publicado por: American Pharmaceutical Association, Washington D.C., ISBN: 0-917330-96-X, o el Handbook of Pharmaceutical Excipients (4ª edición), editado por Raymond C Rowe, editorial: Science and Practice, que se incorporan con el presente documento a modo de referencia.

Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende uno o más excipientes, tales como cargas, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, deslizantes, disgregantes, agentes colorantes, saborizantes, edulcorantes, sorbentes, estabilizantes, tensioactivos, materiales de recubrimiento o plastificantes, en una cantidad de como máximo aproximadamente el 10 % en peso, preferentemente de como máximo aproximadamente el 5 % en peso, más preferentemente de como máximo aproximadamente el 3 % en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende uno o más excipientes seleccionados de lubricantes y deslizantes. En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende uno o más excipientes seleccionados de lubricantes y deslizantes en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5 % en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende:

- a) una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, tal como se ha definido anteriormente,
- b) estearato de magnesio,
- c) talco, y
- d) opcionalmente, uno o más saborizantes.

Tal composición farmacéutica resulta particularmente adecuada para la formación de microcomprimidos o minicomprimidos, debido a una pronunciada reducción de las fuerzas de expulsión en las herramientas de formación de microcomprimidos.

Preferentemente, este producto farmacéutico comprende al menos aproximadamente el 0,5 % en peso de estearato de magnesio, basándose en el peso total de la composición farmacéutica, más preferentemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1,5 % en peso de estearato de magnesio, basándose en el peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, esta composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente el 0,5 % en peso de talco, más preferentemente al menos el 1,0 % en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1,5 % en peso de estearato de magnesio, basándose en el peso total de la composición farmacéutica, y al menos aproximadamente el 0,5 % en peso de talco, más preferentemente al menos el 1,0 % en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica, preferentemente de aproximadamente el 0,75 a aproximadamente el 1,25 % en peso de estearato de magnesio y de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 3,0 % en peso de talco, basándose en cada caso en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida adicional de esta composición farmacéutica de acuerdo con la invención, la cantidad total de estearato de magnesio y talco no excede el 3,0 % en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

Una composición farmacéutica particularmente preferida de acuerdo con la invención comprende del 96 al 98 % en peso de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, del 0,75 al 1,25 % en peso de estearato de magnesio y del 1,0 al 3,0 % en peso de talco, basándose en cada caso en el peso global de la composición farmacéutica, más preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención consiste en del 96 al 98 % en peso de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, del 0,75 al 1,25 % en peso de estearato de magnesio y del 1,0 al 3,0 % en peso de talco, basándose en cada caso en el peso global de la composición farmacéutica, y, opcionalmente, un saborizante.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene ningún edulcorante. Del mismo modo, en una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene ninguna sílice. Del mismo modo, en una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene ningún agente saborizante. Del mismo modo, en una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene ningún macrogol. Del mismo modo, en una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención no contiene ningún excipiente adicional, aparte del estearato de magnesio, el talco y un saborizante.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en particular, es para su uso en la profilaxis y el tratamiento de afecciones de hiperfosfatemia, en particular, en pacientes que padecen insuficiencia renal crónica. Por tanto, resulta eficaz para el tratamiento de la hiperfosfatemia o afecciones resultantes de niveles desequilibrados de fosfato (por ejemplo, para uso terapéutico en el control de los niveles de fósforo sérico en pacientes que padecen enfermedades

renales crónicas (ERC) que se someten a diálisis), en vista de su capacidad para adsorber el fosfato alimentario en el tubo gastrointestinal.

La presente invención se refiere, además, a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con la invención, que comprende la etapa de compresión de una composición farmacéutica no comprimida, tal como se define, en el baño en un comprimido. Tal proceso comprende preferentemente una etapa de granulación en seco (compactación) de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, antes de la compresión de la composición farmacéutica para obtener un comprimido. La etapa de granulación en seco antes de la compresión se realiza preferentemente mediante compactación con rodillos.

En una realización preferida, la invención se refiere a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, que comprende talco, proceso que comprende, además, las etapas de tamizado del talco, adición del talco tamizado a la mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, y mezclado del talco tamizado y la mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, para obtener una premezcla. Particular y preferentemente, tal proceso es para la fabricación de una composición farmacéutica, que comprende estearato de magnesio, proceso que, además, comprende la etapa de tamizado del estearato de magnesio, mezclado del estearato de magnesio tamizado con una parte de la premezcla, que comprende talco y una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, y mezclado de la mezcla resultante con el resto de la premezcla para obtener una mezcla final, que se somete a compresión para obtener una composición farmacéutica comprimida.

Por tanto, la presente invención se refiere, además, a un comprimido que se puede obtener mediante el proceso descrito anteriormente y, en particular, a un comprimido que es un minicomprimido o microcomprimido. Normalmente, tales microcomprimidos o minicomprimidos tienen diámetros entre aproximadamente 1 y 4 mm. Preferentemente, el diámetro del minicomprimido o microcomprimido se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 a 4 mm, más preferentemente de aproximadamente 1,5 a 3 mm. En una realización preferida, el minicomprimido o microcomprimido de acuerdo con la invención tiene una masa de aproximadamente 9,1 a aproximadamente 15,9 mg, preferentemente de aproximadamente 10,2 a aproximadamente 14,8 mg, incluso más preferentemente de aproximadamente 11,4 a aproximadamente 13,6 mg. Preferentemente, el comprimido, en particular, los microcomprimidos o minicomprimidos de acuerdo con la invención tienen forma cilíndrica, en donde el diámetro del cilindro se encuentra preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1,7 mm a aproximadamente 2,3 mm y en donde la altura del cilindro se encuentra preferentemente en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,1 mm. La relación entre el diámetro y la altura del cilindro del comprimido, en particular, de los microcomprimidos o minicomprimidos de acuerdo con la invención, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,92, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,8 y lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,65 a aproximadamente 0,75.

El comprimido de acuerdo con la invención tiene preferentemente una dureza media del comprimido que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 N a aproximadamente 25 N, determinada con un durómetro siguiendo la monografía 2.9.8 de la Farmacopea Europea.

El comprimido de acuerdo con la invención tiene preferentemente una friabilidad del comprimido que es $\leq 2,0$, preferentemente menor $\leq 1,0$ %, determinada con un aparato de friabilidad de comprimidos equipado con un tambor de abrasión siguiendo la monografía 2.9.7 de la Farmacopea Europea.

El comprimido de acuerdo con la invención tiene un tiempo de disgregación del comprimido que es ≤ 15 minutos, determinado con un aparato de disgregación A siguiendo la monografía 2.9.1 de la Farmacopea Europea (con disco).

Una realización adicional de la invención se refiere a una bolsita o un sobrecito tubular, que contiene una pluralidad de minicomprimidos o microcomprimidos, tal como se ha descrito anteriormente. Tal bolsita o sobrecito tubular comprende preferentemente de aproximadamente 100 a 300, preferentemente de 150 a 250, más preferentemente de 180 a 220, minicomprimidos o microcomprimidos.

Preferentemente, la bolsita o el sobrecito tubular de acuerdo con la invención comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 3.700 mg de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, más preferentemente de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 3.600 mg de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, y adicional y preferentemente de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 3.500 mg de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico, y todavía más preferentemente de aproximadamente 1.500 mg a aproximadamente 3.500 mg de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente oxihidróxido sucroférico. La bolsita o el sobrecito tubular de acuerdo con la invención es preferentemente seguro para niños, por ejemplo, de acuerdo con la norma ISO 8317.

Los minicomprimidos o microcomprimidos se proporcionan preferentemente en un dispensador de dosis de microcomprimidos, tal como desde el más tecnológico hasta el más sencillo: Sensidose®, SMTS®, IQ dose® o tubo

homeopático.

A continuación, se resumen las realizaciones preferidas de la invención:

- 5 1. Partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 90 µm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y en donde preferentemente la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 µm es del 25 % en peso o más, más preferentemente del 30 % en peso o más y todavía más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 10 2. Partículas de acuerdo con la realización 1, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 µm a 125 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 15 3. Partículas de acuerdo con las realizaciones 1 o 2, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 µm a 180 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 20 4. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 µm a 250 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 25 5. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 µm a 355 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
6. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 µm a 500 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 30 7. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 µm a 710 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
8. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 a 710 µm es del 30 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 35 9. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 µm a 180 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 µm a 250 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 µm a 355 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 µm a 500 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 µm a 710 µm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 40 10. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en donde la fracción de partículas que tienen un tamaño de partícula >710 µm es inferior al 5 % en peso y preferentemente inferior al 3 % en peso, basándose en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 45 11. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 10, que consisten en oxihidróxido de hierro (III), sacarosa, uno o más almidones y, opcionalmente, agua.
12. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 11, que están formadas por oxihidróxido sucroférico.
- 50 13. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 12, que comprenden de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 50 % en peso de oxihidróxido de hierro (III), aproximadamente del 20 al 50 % en peso de sacarosa y aproximadamente del 20 al 50 % en peso de uno o más almidones, basándose en el peso total de las partículas.
- 55 14. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 13, que comprenden de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40 % en peso de oxihidróxido de hierro (III), aproximadamente del 20 al 40 % en peso de sacarosa y aproximadamente del 20 al 40 % en peso de uno o más almidones, basándose en el peso total de las partículas.
- 60 15. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 14, que comprenden de aproximadamente el 28 a aproximadamente el 38 % en peso de oxihidróxido de hierro (III), aproximadamente del 25 al 35 % en peso de sacarosa y aproximadamente del 23 al 33 % en peso de uno o más almidones, basándose en el peso total de las partículas.
- 65 16. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 15, que comprenden una mezcla de almidón natural y pregelatinizado, preferentemente una mezcla de almidón pregelatinizado y almidón de patata, que tiene preferentemente una relación en peso (natural:pregelatinizado) en el intervalo de 10:1 a 0,5:1, preferentemente en el intervalo de 3:1 a 0,5:1, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 2:1.
17. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 16, que tienen un contenido de hierro de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 28 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 19 a

aproximadamente el 23 % en peso, basándose en el peso total de las partículas.

18. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 17, que comprenden agua en una cantidad de hasta aproximadamente el 15 % en peso, preferentemente de hasta aproximadamente el 10 % en peso, basándose en el peso total de las partículas.
- 5 19. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 18, que consisten en oxihidróxido de hierro (III), sacarosa, uno o más almidones y agua.
20. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 19, que consisten en oxihidróxido de hierro (III), sacarosa, una mezcla de dos o más almidones y agua.
21. Partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 20, que consisten en oxihidróxido de hierro (III), sacarosa, una mezcla de almidón natural y pregelatinizado y agua.
- 10 22. Un proceso para la fabricación de las partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 90 μm es inferior al 25 % en peso, basándose en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz, se someten a granulación.
- 15 23. Un proceso para la fabricación de acuerdo con la realización anterior 22, en donde las partículas se someten a granulación en seco o húmedo, preferentemente a granulación en seco (compactación).
24. Un proceso para la fabricación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 22 o 23, en donde las partículas se someten a compactación con un compactador de rodillos.
25. Un proceso para la fabricación de las partículas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 22 a 24, en donde las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, en donde la fracción de partículas con tamaños de partícula superiores a 90 μm es inferior al 25 % en peso, se preparan mediante el secado por pulverización de una suspensión acuosa que comprende oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones.
- 20 26. Uso de partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 90 μm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 μm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 30 % en peso o más y más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz, para la fabricación de una composición farmacéutica.
- 30 27. Una composición farmacéutica, que comprende partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 90 μm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 μm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 30 % en peso o más y más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 35 28. Una composición farmacéutica comprimida, obtenible mediante la compresión de una composición farmacéutica, que comprende partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 90 μm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 μm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 30 % en peso o más y más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
- 40 29. Una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con la realización anterior 28, que se selecciona de un comprimido, en particular, un minicomprimido o microcomprimido.
- 45 30. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 29, que comprende al menos aproximadamente el 90 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente el 95 % en peso, todavía más preferentemente al menos aproximadamente el 97 % en peso, del total de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.
- 50 31. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 30, que comprende al menos aproximadamente el 90 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente el 95 % en peso, todavía más preferentemente al menos aproximadamente el 97 % en peso, de oxihidróxido sucroférico, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.
- 55 32. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 31, que comprende uno o más excipientes, tales como cargas, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, deslizantes, disgregantes, agentes colorantes, saborizantes, edulcorantes, sorbentes, estabilizantes, tensioactivos, materiales de recubrimiento o plastificantes.
- 60 33. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 32, que comprende uno o más excipientes, tales como cargas, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, deslizantes, disgregantes, agentes colorantes, saborizantes, edulcorantes, sorbentes, estabilizantes, tensioactivos, materiales de recubrimiento o plastificantes, en una cantidad de como máximo aproximadamente el 10 % en peso, preferentemente de como máximo aproximadamente el 5 % en peso, más preferentemente de como máximo aproximadamente el 3 %
- 65

en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

34. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 33, que comprende uno o más excipientes seleccionados de lubricantes y deslizantes.

35. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 34, que comprende uno o más excipientes seleccionados de lubricantes y deslizantes en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5 % en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

36. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 35, que comprende:

- a) las partículas definidas anteriormente,
- b) estearato de magnesio,
- c) talco, y
- d) opcionalmente, uno o más saborizantes.

37. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 36, que comprende al menos aproximadamente el 0,5 % en peso de estearato de magnesio, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

38. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 37, que comprende de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1,5 % en peso de estearato de magnesio, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

39. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 38, que comprende al menos aproximadamente el 0,5 % en peso de talco, más preferentemente al menos el 1,0 % en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

40. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 39, que comprende de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1,5 % en peso de estearato de magnesio, basándose en el peso total de la composición farmacéutica, y al menos aproximadamente el 0,5 % en peso de talco, más preferentemente al menos el 1,0 % en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

41. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 40, que comprende de aproximadamente el 0,75 a aproximadamente el 1,25 % en peso de estearato de magnesio y de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 3,0 % en peso de talco, basándose en cada caso en el peso total de la composición farmacéutica.

42. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 41, en donde la cantidad total de estearato de magnesio y talco no excede el 3,0 % en peso, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

43. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 42, en donde la composición comprende del 96 al 98 % en peso de partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico, del 0,75 al 1,25 % en peso de estearato de magnesio y del 1,0 al 3,0 % en peso de talco, basándose en cada caso en el peso global de la composición farmacéutica.

44. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 43, en donde la composición no contiene ningún edulcorante.

45. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 44, en donde la composición no contiene ninguna sílice.

46. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 45, en donde la composición no contiene ningún agente saborizante.

47. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 46, en donde la composición no contiene ningún macrogol.

48. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 47, en donde la composición no contiene ningún excipiente adicional distinto de los indicados anteriormente.

49. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 27 a 48, para su uso en la profilaxis y el tratamiento de afecciones de hiperfosfatemia, en particular, en pacientes que padecen insuficiencia renal crónica.

50. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 28 a 49, que comprende la etapa de compresión de una composición farmacéutica no comprimida, tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, en un comprimido.

51. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 50, que comprende una etapa de granulación en seco (compactación) de partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico, antes de la compresión de la composición farmacéutica para obtener un comprimido.

52. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 50, en donde la etapa de granulación en seco antes de la compresión se efectúa mediante compactación con rodillos.

53. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, que comprende talco, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 50 a 52, que comprende, además, la etapa de tamizado del talco, adición del talco tamizado a las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente las partículas de oxihidróxido sucroférico, y mezclado del talco tamizado y las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente las partículas de oxihidróxido sucroférico, para obtener una premezcla.

54. El proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, que comprende estearato de magnesio, de

acuerdo con la realización 53, que comprende, además, la etapa de tamizado del estearato de magnesio, mezclado del estearato de magnesio tamizado con una parte de la premezcla y mezclado del mismo con el resto de la premezcla para obtener una mezcla final.

55. Un comprimido que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 50 a 54.
56. Un comprimido de acuerdo con la realización 55, en donde el comprimido es un minicomprimido o microcomprimido.
57. Un minicomprimido o microcomprimido de acuerdo con la realización 56, en donde la masa del comprimido es de aproximadamente 9,1 a aproximadamente 15,9 mg, preferentemente de aproximadamente 10,2 a aproximadamente 14,8 mg, incluso más preferentemente de aproximadamente 11,4 a aproximadamente 13,6 mg.
58. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 56 o 57, en donde el comprimido tiene forma cilíndrica.
59. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 56 a 58, en donde el diámetro del minicomprimido o microcomprimido se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 a 4 mm, preferentemente de aproximadamente 1,5 a 3 mm.
60. Un comprimido de acuerdo con las realizaciones 58 o 59, en donde el diámetro del cilindro se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1,7 mm a aproximadamente 2,3 mm.
61. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 58 a 60, en donde la altura del cilindro se encuentra en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,1 mm.
62. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 58 a 61, en donde la relación entre el diámetro y la altura del cilindro se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,92, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,8 y lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,65 a aproximadamente 0,75.
63. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 55 a 62, en donde la dureza media del comprimido se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 N a aproximadamente 25 N, determinada con un durómetro siguiendo la monografía 2.9.8 de la Farmacopea Europea.
64. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 55 a 63, en donde la friabilidad del comprimido es $\leq 2,0$, preferentemente menor $\leq 1,0$ %, determinada con un aparato de friabilidad de comprimidos equipado con un tambor de abrasión siguiendo la monografía 2.9.7 de la Farmacopea Europea.
65. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 55 a 64, en donde el tiempo de disgregación del comprimido es ≤ 15 minutos, determinado con un aparato de disgregación A siguiendo la monografía 2.9.1 de la Farmacopea Europea (con disco).
66. Una bolsita o un sobrecito tubular, que contiene una pluralidad de minicomprimidos o microcomprimidos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 56 a 65.
67. Una bolsita o un sobrecito tubular de acuerdo con la realización 66, que comprende aproximadamente de 100 a 300, preferentemente de 150 a 250, más preferentemente de 180 a 220, minicomprimidos o microcomprimidos.
68. Una bolsita o un sobrecito tubular de acuerdo con las realizaciones 66 o 67, que comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 3.700 mg de partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico.
69. Una bolsita o un sobrecito tubular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 66 a 68, que comprende de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 3.600 mg de partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico.
70. Una bolsita o un sobrecito tubular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 66 a 69, que comprende de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 3.500 mg de partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico.
71. Una bolsita o un sobrecito tubular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 66 a 70, que comprende de aproximadamente 1.500 mg a aproximadamente 3.500 mg de partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, preferentemente partículas de oxihidróxido sucroférico.
72. Una bolsita o un sobrecito tubular de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 66 a 71, en donde la bolsita o el sobrecito tubular es seguro para niños.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos, que no se interpretarán como una limitación del alcance de la invención.

55 Ejemplos

Ejemplo comparativo 1

- Se obtuvo oxihidróxido sucroférico (una mezcla de aproximadamente el 33 % en peso de oxihidróxido de hierro (III), aproximadamente el 30 % en peso de sacarosa, aproximadamente el 28 % en peso de almidones y agua) mediante secado por pulverización, tal como se describe en los documentos WO2008/062993 y WO2015/078900. El oxihidróxido sucroférico tenía un tamaño de partícula donde aproximadamente al menos el 82 % en peso tenía un tamaño de partícula inferior a 90 μm , tal como se determinó mediante análisis por tamiz, tal como se muestra en la Figura 2, que muestra los resultados de cinco lotes. El tamaño de partícula promedio en volumen d50, tal como se determinó mediante difracción láser, fue de aproximadamente 55-56 μm .

Ejemplo 1

El oxihidróxido sucroférico obtenido en el Ejemplo comparativo 1 se sometió a compactación con rodillos con un compactador de rodillos (modelo WP120 a través de Alexanderwerk) con los siguientes parámetros de proceso:

Parámetro de proceso	Ajustes
Separación entre rodillos	3,0 mm
Presión hidráulica	6 MPa (60 bar)
Tamaño de tamiz 2	0,63 mm

Durante el proceso de compactación con rodillos, el fármaco pasa a través del compactador de rodillos. El fármaco se compacta en cintas que se rompen con una picadora y, a continuación, se muelen a través de pantallas de malla final con un tamaño de aprox. 0,63 mm. Esta etapa de compactación en seco se implementa para tener una distribución del tamaño de partícula más gruesa del fármaco. Por lo tanto, el oxihidróxido sucroférico compactado resultante tenía un tamaño de partícula donde aproximadamente el 44 % en peso tenía un tamaño de partícula inferior a 90 µm, tal como se determinó mediante análisis por tamiz, tal como se muestra en la Figura 3, que muestra los resultados de cuatro lotes.

Ejemplos de formación de comprimidos

Se mezclaron partículas de oxihidróxido sucroférico de un lote de cada uno del Ejemplo comparativo 1 y del Ejemplo 1 con saborizante, talco tamizado y estearato de magnesio tamizado en las cantidades que se muestran en la siguiente tabla (las cantidades son partes en peso):

Ejemplo de formación de comprimidos	Invencción	Comparación
Oxihidróxido sucroférico compactado (Ejemplo 1)	2.500 (equivalente a 500 mg de hierro)	
Oxihidróxido sucroférico no compactado (Ejemplo comparativo 1)		2.500 (equivalente a 500 mg de hierro)
Saborizante de frutos del bosque	40	40
Talco (adyuvante de flujo/lubricante)	12,49	12,49
Estearato de magnesio (lubricante)	25	25

La etapa de mezclado comenzó con una combinación manual de talco tamizado con saborizante para obtener la premezcla 1. A continuación, esta premezcla se mezcla con una parte de fármaco tamizado para obtener la premezcla 2. El estearato de magnesio tamizado se añade a la premezcla 2 para obtener la premezcla 3 que se mezcló durante 5 minutos para obtener la mezcla final.

A continuación, cada una de las composiciones de comprimidos que se muestran en la tabla se comprimieron con una prensa rotatoria para comprimidos equipada con punzones de 16 puntas y se registró la fuerza de expulsión (punzones de múltiples puntas). Se fijaron los parámetros críticos del proceso de formación de comprimidos como la fuerza de compresión final o la velocidad de la torre con el fin de lograr las características de los gránulos (microcomprimidos) en cuanto a dureza, peso, espesor, friabilidad y tiempo de disgregación. Se obtuvieron gránulos (microcomprimidos) de color marrón rojizo y forma cilíndrica, con un diámetro de aproximadamente 2 mm y una altura (espesor) de aproximadamente 2,8 mm.

Los resultados sobre la evolución de las fuerzas de expulsión se muestran en la Fig. 1.

Los resultados muestran una fuerza de expulsión significativamente menor (alrededor de 300 N menos) en la composición de comprimidos de acuerdo con la invención (oxihidróxido sucroférico compactado) que en la composición de comprimido comparativa (oxihidróxido sucroférico no compactado). Además, en la composición de comprimido de acuerdo con la invención, la fuerza de expulsión permanece bastante estable en el tiempo, mientras que, en la composición de comprimidos comparativa, se produce un ligero aumento en la fuerza de expulsión. Se observan las mismas tendencias cuando se aumenta la velocidad de la formación de comprimidos.

En correspondencia con la mayor fuerza de expulsión de la composición de comprimido comparativa, los comprimidos elaborados a partir de la misma muestran marcas de color marrón oscuro en los extremos de los microcomprimidos debido al calentamiento relacionado con la mayor fuerza de expulsión, que no se observan con la composición de comprimido de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 90 μm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, incluso más preferentemente del 45 % en peso o más y lo más preferentemente del 50 % en peso o más, y en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 125 μm es del 25 % en peso o más, preferentemente del 30 % en peso o más y más preferentemente del 35 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
2. Partículas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 μm a 125 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
3. Partículas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 μm a 180 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
4. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 μm a 250 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
5. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 μm a 355 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
6. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 μm a 500 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, más preferentemente del 8 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
7. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 μm a 710 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
8. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 90 a 710 μm es del 30 % en peso o más, preferentemente del 35 % en peso o más, más preferentemente del 40 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
9. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 μm a 180 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 μm a 250 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 μm a 355 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 μm a 500 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 5 % en peso o más, más preferentemente del 8 % en peso o más, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 μm a 710 μm es del 3 % en peso o más, preferentemente del 4 % en peso o más, más preferentemente del 5 % en peso o más, basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.
10. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 μm a 180 μm es como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 15 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 12 % en peso, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 μm a 250 μm es como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 15 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 10 % en peso, y la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 μm a 355 μm es como máximo del 20 % en

peso, más preferentemente como máximo del 16 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 13 % en peso, y

la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 μm a 500 μm es como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 18 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 16 % en peso, y

la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 μm a 710 μm es como máximo del 20 % en peso, más preferentemente como máximo del 16 % en peso, todavía más preferentemente como máximo del 13 % en peso,

basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

11. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde

la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 125 μm a 180 μm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 15 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 12 % en peso, y

la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 180 μm a 250 μm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 15 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 10 % en peso, y

la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 250 μm a 355 μm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 16 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 13 % en peso, y

la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 355 μm a 500 μm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 18 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 8 % en peso al 16 % en peso, y

la fracción de partículas con un tamaño de partícula en el intervalo de 500 μm a 710 μm está en el intervalo del 3 % en peso al 20 % en peso, más preferentemente en el intervalo del 4 % en peso al 16 % en peso, todavía más preferentemente en el intervalo del 5 % en peso al 13 % en peso,

basándose en cada caso en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

12. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la fracción de partículas que tienen un tamaño de partícula $>710 \mu\text{m}$ es inferior al 5 % en peso y preferentemente inferior al 3 % en peso, basándose en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz.

13. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que consisten en oxihidróxido de hierro (III), sacarosa, uno o más almidones y agua.

14. Un proceso para la fabricación de las partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas, que comprenden oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, en donde la fracción de partículas con un tamaño de partícula superior a 90 μm es inferior al 25 % en peso, basándose en el peso total de las partículas, tal como se determina mediante análisis por tamiz, se someten a granulación.

15. Uso de las partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de una composición farmacéutica.

16. Una composición farmacéutica, que comprende las partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

17. Una composición farmacéutica comprimida, obtenible mediante la compresión de una composición farmacéutica, que comprende las partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

18. Una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con la reivindicación anterior 17, que se selecciona de un comprimido, en particular, un minicomprimido o microcomprimido.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 o una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, que comprende al menos aproximadamente el 90 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente el 95 % en peso, todavía más preferentemente al menos aproximadamente el 97 % en peso, del total de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

20. Una composición farmacéutica comprimida, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 17 a 19, que comprende:

- a) las partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,
- b) estearato de magnesio,
- c) talco, y
- d) opcionalmente, uno o más saborizantes.

21. Una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 17 a 20,

que comprende de aproximadamente el 0,75 a aproximadamente el 1,25 % en peso de estearato de magnesio y de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 3,0 % en peso de talco, basándose en cada caso en el peso total de la composición farmacéutica.

- 5 22. Una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 17 a 21, en donde la composición no contiene ningún excipiente adicional distinto de los indicados anteriormente.

- 10 23. Una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 17 a 22 para su uso en la profilaxis y el tratamiento de afecciones de hiperfosfatemia, en particular, en pacientes que padecen insuficiencia renal crónica.

- 15 24. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 17 a 23, que comprende la etapa de compresión de la composición farmacéutica, tal como se define en la reivindicación 16, en un comprimido, preferentemente un minicomprimido.

25. Una composición farmacéutica comprimida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 17 a 23, que es un minicomprimido, teniendo dicho minicomprimido una masa de aproximadamente 9,1 a aproximadamente 15,9 mg, preferentemente de aproximadamente 10,2 a aproximadamente 14,8 mg, incluso más preferentemente de aproximadamente 11,4 a aproximadamente 13,6 mg.

Figura 1

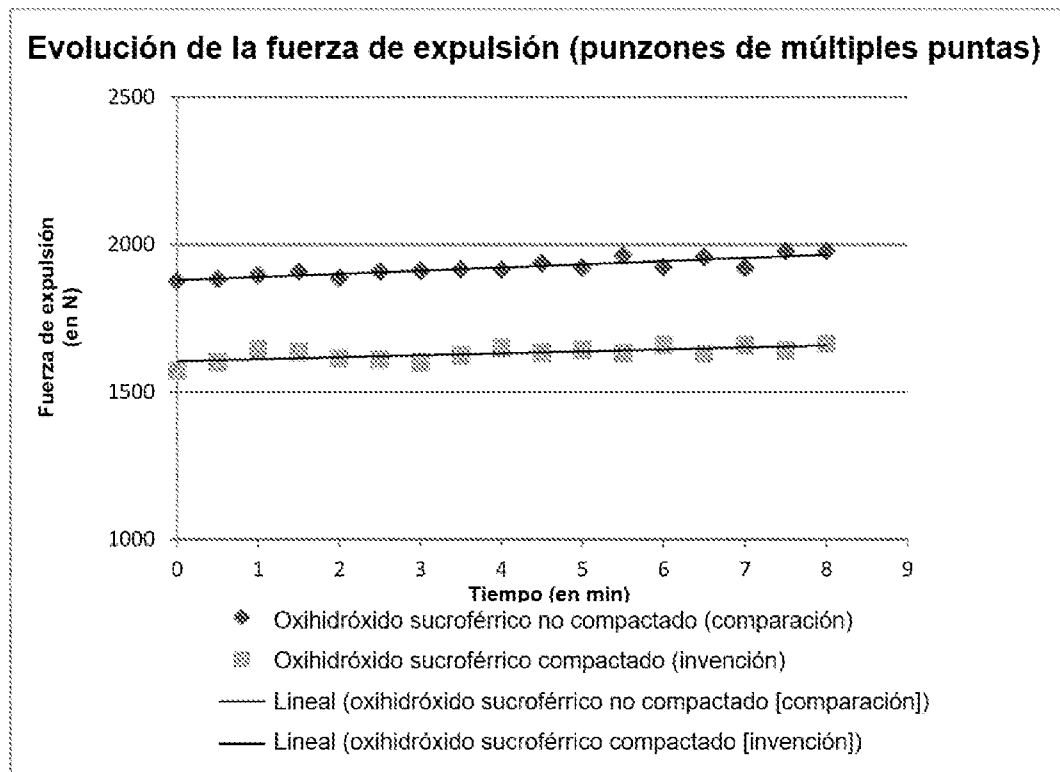


Figura 2:

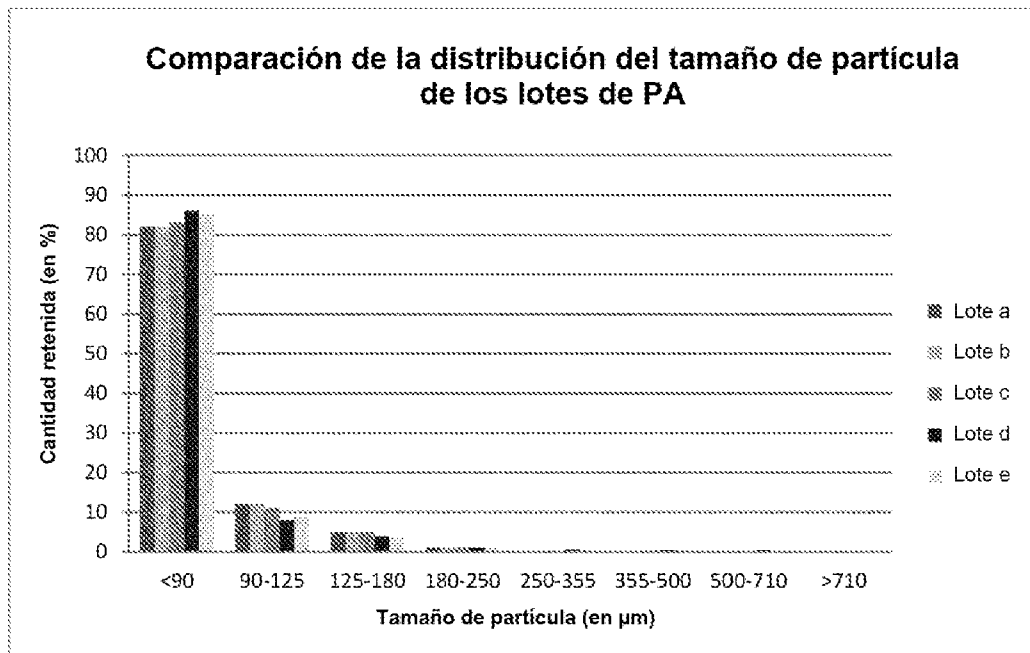


Figura 3:

