

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 443**

51 Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 9/46 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2011** **PCT/EP2011/005069**
87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012** **WO12048846**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2011** **E 11770057 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 2627313**

54 Título: **Formulación aglutinante de fosfato para ingestión simple**

30 Prioridad:

13.10.2010 EP 10013578

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2019

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND
GMBH (100.0%)
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es:

**STROTHMANN, KAI;
SCHULZE, FRIEDRICH;
BARTHOLOMÄUS, JOHANNES;
FRIES-SCHAFFNER, EVA y
OPPERMANN, ASTRID**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 701 443 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

Formulación aglutinante de fosfato para ingestión simple

Situación de partida y estado de la técnica:

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen aglutinante de fosfato, que pueden ser tomadas por vía oral, sin la adición de agua. Al respecto, la composición farmacéutica está presente en forma de un granulado y contiene un agente efervescente.

10 Los pacientes con insuficiencia renal y en particular pacientes de diálisis sufren frecuentemente de una hiperfosfatemia que necesita tratamiento. Una hiperfosfatemia es un aumento patofisiológico del nivel de fosfato en la sangre. Una hiperfosfatemia surge por entrega masiva de fosfato, liberación masiva de fosfato por destrucción del tejido, reducción en la excreción de fosfato por falla renal avanzada y/o condiciones con una elevación de la resorción de fosfato por los riñones. La elevación de fosfato en el suero puede conducir a deposición de fosfato de calcio en los vasos sanguíneos y otros tejidos. La hiperfosfatemia crónica puede conducir a calcificaciones de los tejidos y vasos sanguíneos, que pueden dar como resultado desórdenes circulatorios, infarto del corazón y/o apoplejía. Por ello, los pacientes con insuficiencia renal tienen que tomar usualmente aglutinantes de fosfato, para 15 controlar sus niveles de fosfato en el suero. Los aglutinantes de fosfato deberían ser tomados con las comidas, para aglutinar el fosfato presente en la alimentación, en el intestino en forma de sales insolubles o complejos que no pueden ser absorbidos nuevamente y así retirarlo con las heces en la deposición. Para ello, por regla general los pacientes tienen que tomar una gran cantidad del aglutinante de fosfato, en forma de un gran número de comprimidos, por ejemplo tres veces al día, con cada comida, 1-5 comprimidos. Para poder tomar la correspondiente gran cantidad más fácilmente o con menos comprimidos, tienen que administrarse bien sea en el caso de comprimidos más pequeños un número aún mayor o en el caso de menos comprimidos, comprimidos 20 esencialmente más grandes y de deglución más difícil. Sin embargo, este mayor número de comprimidos es sólo una parte de la medicación oral total de un paciente con insuficiencia renal. Así, en una investigación actual en 233 pacientes de diálisis, estos recibían en promedio 11 diferentes medicamentos, lo cual condujo en la mediana hasta 25 19 comprimidos que debían tomarse por día (Chiu YW. 2009). De ellos, aproximadamente 50% eran aglutinantes de fosfato.

Debería añadirse que a los pacientes con insuficiencia renal y en particular pacientes de diálisis se les permite tomar sólo poca agua por día, de modo que los comprimidos no pueden ser tragados bien. Los pacientes con insuficiencia renal no pueden eliminar el exceso de líquido del cuerpo o lo hacen solo de modo limitado por la orina. 30 Por ello, la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal sufren de un permanente exceso de líquido en el cuerpo que influye de manera negativa en el bienestar y la mortalidad. Un exceso de líquido puede causar elevación de la presión sanguínea, que puede deteriorar el sistema cardiovascular y en particular la función del ventrículo izquierdo y con ello contribuir indirectamente a una elevada mortalidad de pacientes con insuficiencia renal por enfermedades cardiovasculares. Además, una gran parte de los pacientes con insuficiencia renal sufre de anemia y recibe una medicación que promueve la formación de sangre, en forma de Epogen o análogos y en forma de preparados de 35 hierro. Un exceso de líquido disminuye la concentración de medicamentos que promueven la formación de la sangre y con ello dificulta de manera considerable una dosificación adecuada de estos medicamentos. Por ello, es de la máxima importancia la regulación de la ingesta de líquidos en pacientes con insuficiencia renal. En la mayoría de los casos, es el objetivo minimizar el suministro de líquidos en pacientes con insuficiencia renal.

40 Esto es agravado porque el flujo de saliva en pacientes de diálisis es inferior a la mitad, comparado con grupos de control saludables (Bayraktar G. 2004). Por ello influye de manera negativa en el cumplimiento de la ingesta. Contrario al número de los diferentes medicamentos prescritos está sobre todo el número de comprimidos aglutinantes de fosfato prescritos, en relación con el cumplimiento de los pacientes (Arenas MD. 2010). Si se consulta a los pacientes de diálisis sobre cuáles medicamentos excluirían preferiblemente, si tuviera la opción, en 45 primer lugar mencionan el aglutinante de fosfato (Arenas MD. 2010). De manera significativa una forma medicinal más amigable para la ingestión, mejorada y un mejor sabor del aglutinante de fosfato fueron convenientes para los deseos de los pacientes (Lindberg M. 2008).

El documento US 7,465,465 divulga comprimidos para masticar para aliviar el problema, con lantano como aglutinante de fosfato, que tienen que ser masticados antes de la deglución. Esto puede ser difícil para el paciente 50 de diálisis, que exhibe un flujo reducido de saliva. La desintegración del comprimido y subsiguiente distribución en el alimento o una cuchara está asociada con el peligro de deficiencia de principio activo, debida a las pérdidas en la preparación o la incompleta ingesta del alimento.

El documento EP 1 924 246 divulga preparaciones en polvo con un estabilizante de suspensión, para la ingestión del polvo después de suspensión en agua. Esta está asociada con la desventaja de la elevada cantidad de agua de 55 suspensión, contra las restricciones de agua para los pacientes de diálisis. Es usual suspender un polvo así en por lo menos 40 ml - 60 ml de agua, antes de la ingestión. Así, sólo para la dosificación de aglutinante de fosfato, la

cantidad tomada de agua suma aproximadamente 120 - 300 ml por día. Para suministrar de manera segura la totalidad de la dosificación del aglutinante de fosfato, es necesario además enjuagar con más agua las partículas de polvo adheridas al borde, que permanecen en la pared del vaso después de la ingestión, y así mismo tomar esta.

Para la reducción de la ingesta de agua con el aglutinante de fosfato, el documento WO 2008/011126 divulga soluciones concentradas de acetato de calcio con elevadas cantidades de polioles, endulzantes y sustancias que enmascaran el sabor. En tales formulaciones, permanece detectable todavía por un lado una fracción del mal sabor propio del acetato de calcio y por otro lado una serie de pacientes rechazan el sabor intenso, siempre remanente del endulzante y aromas, que no corresponden al de cada comida. Para productos de combinación con acetato de calcio ligeramente soluble en agua y carbonato de magnesio difícilmente soluble, se tiene como resultado además como desventaja una inexactitud en la dosificación, puesto que el magnesio en forma suspendida es de difícil dosificación por medio de goteros, etc.

Todas las aproximaciones descritas de solución para una ingestión simple exhiben además como desventaja que en cada caso, el producto se distribuye de manera involuntaria en amplias zonas de la cavidad bucal y así se genera un sabor indeseado. Ese sabor es más intenso cuando partes del producto exhiben también aún un prolongado tiempo de residencia en partes de la cavidad bucal.

Por ello, es objetivo de la invención poner a disposición una forma de aplicación para aglutinante de fosfato, que permita a pacientes con insuficiencia renal que lo requieren, ingerir grandes cantidades de aglutinante de fosfato de manera simple y sin cantidades adicionales de agua. En un segundo aspecto, las formas de dosificación deberían enmascarar un sabor eventualmente malo del aglutinante de fosfato y promover una sensación bucal agradable. En otro aspecto, es objetivo de la invención poner a disposición una composición, que se distribuya en la cavidad bucal de manera tan poco involuntaria como sea posible y permita una dosificación exacta.

Los objetivos son logrados mediante la composición de acuerdo con la reivindicación 1 y su uso, así como por los objetivos de las otras reivindicaciones independientes.

Otros objetivos son logrados mediante formas preferidas de realización de la invención, que son objetivo de las reivindicaciones dependientes.

En el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal se usa una composición farmacéutica en forma de un granulado fluido o un comprimido para masticar, que contiene por lo menos una sustancia aglutinante de fosfato y por lo menos un agente efervescente que contiene un carbonato alcalino o alcalinotérreo, o hidrogenocarbonato alcalino o alcalinotérreo y un ácido orgánico sólido comestible o su sal ácida, y se distingue porque el granulado es aplicado en forma oral sin la adición de agua u otro líquido y a continuación puede ser tragado. De este modo puede ocurrir una ingestión sin suministro adicional de líquido. Al respecto, no se excluye obligatoriamente un enjuague posterior con agua, pero no es necesario. Es decisivo que la composición sea tomada primero libre de agua en la cavidad bucal. El agente efervescente actúa al respecto enmascarando el sabor y promueve una sensación bucal agradable. De esta forma pueden disolverse la composición farmacéutica con saliva y desde la lengua ser tragada de manera ampliamente cuantitativa.

Idealmente, la composición farmacéutica es aplicada desde una bolsa de tubo directamente sobre la lengua. En el caso de un principio activo con mal sabor, este puede ser cubierto adicionalmente en el granulado para enmascarar el sabor, cuando para enmascarar el sabor no es suficiente un aromatizante simple y/o el agente efervescente.

Los aglutinantes de fosfato son sustancias que mediante interacción con iones fosfato, incluyendo iones fosfato protonados, impiden que estos sean tomados desde el tracto gastrointestinal a la circulación sanguínea y con ello al cuerpo, y cuida de la excreción de los fosfatos con las heces.

Como aglutinantes de fosfato entran en consideración en particular sales de calcio, magnesio, aluminio, hierro, lantano y bismuto, cuya solubilidad de producto es mayor a la de las correspondientes sales de fosfato de estos cationes. Además, los polímeros orgánicos que ligan fosfato con función de intercambio aniónico como por ejemplo Sevelamer, AMG 223 (compañía Amgen) y MCI-196 (Colestilan, compañía Mitsubishi) forman los principios activos adecuados para la invención. Como sales de aluminio son adecuadas todas las sales farmacéuticamente compatibles, que satisfacen los requerimientos anteriores, de modo particular preferiblemente óxidos, en particular algebrato, y/o hidróxidos. Como sales de lantano son adecuadas todas las sales farmacéuticamente compatibles, que satisfacen los requerimientos anteriores, en particular carbonato de lantano, incluyendo sus hidratos. Como sales de magnesio son adecuadas todas las sales farmacéuticamente compatibles, que satisfacen los requerimientos anteriores, preferiblemente cloruros, sulfatos, hidróxidos, óxidos, carbonatos y en particular carbonato pesado de magnesio. Son aglutinantes de fosfato preferidos a base de sales metálicas los hidróxidos de hierro, oxidohidróxidos de hierro y citratos de hierro, en particular aquellos preparados de hierro que están estabilizados por hidratos de carbono o ácido húmico o unidos a ellos o forman sales de capas con magnesio, como por ejemplo fermagatos así como sales de calcio, preferiblemente carbonato de calcio y/o cloruro de calcio y de

modo particular preferiblemente acetato de calcio. El acetato de calcio es preferido frente al carbonato de calcio, debido a su elevada solubilidad, sin embargo tiene como desventaja un pronunciado sabor indeseable. Entre las sales metálicas, las sales de calcio son aglutinantes de fosfato particularmente buenos y convenientes en precio. Sin embargo, como desventaja se discute que en algunos pacientes los preparados de calcio pueden conducir a una hipercalcemia, por consiguiente a un elevado nivel de calcio en la sangre. La hipercalcemia crónica está asociada con el riesgo de una calcificación de los vasos sanguíneos y con ello a su vez con el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El reemplazo de parte del calcio en tales aglutinantes de fosfato, por magnesio, el cual actúa en sí mismo como aglutinante de fosfato, reduce el riesgo de aparición de una hipercalcemia. Pudo mostrarse que mediante la adición de sales de magnesio, en particular carbonato de magnesio, a acetato de calcio que liga fosfato, puede evitarse la hipercalcemia y con ello la calcificación, de modo que no se detecta ningún efecto desventajoso en comparación con pacientes tratados con aglutinantes de fosfato libre calcio. (de Francisco ALM et al. Nephrol Dial Transplant 2010). Para alcanzar este efecto se adopta una relación preferida de acetato de calcio a carbonato de magnesio de 1:1 a 4:1, de modo particular se prefiere una relación de 1,2:1 a 3:1 y de modo muy particular preferiblemente una relación de 1.5:1 a 2:1. Además, las sales de magnesio poseen también un efecto independiente aglutinante de fosfato, de modo que en presencia de sales de magnesio, puede reducirse la cantidad necesaria de aglutinante de fosfato a base de calcio. Una combinación de acetato de calcio y carbonato de magnesio representa con ello una composición preferida de modo particular, en el sentido de la invención. Otra ventaja particular de esta combinación surge como resultado del hecho según el cual el carbonato de magnesio es también un componente preferido del agente efervescente, en tanto el carbonato de magnesio pueda satisfacer dentro de la composición dos funciones simultáneamente. De este modo pueden disminuirse más el peso y el volumen de la composición por dosificación, que son ingeridos por los pacientes. Una dosificación diaria contiene idealmente 100 mg - 3000 mg de calcio y 0 mg - 1500 mg de magnesio, referidos al peso de los iones metálicos, se prefieren 300 mg - 1800 mg de calcio y 180 mg - 750 mg de magnesio, con máxima preferencia 450 - 1350 mg de calcio y 180 - 540 mg de magnesio. En ausencia de magnesio se aumentan las cantidades preferidas para calcio, en un factor de 1,5.

Para polímeros de intercambio iónico, en particular Sevelamer, la dosificación diaria ideal es de 500 - 12000 mg, preferiblemente 2000 - 10000 mg y de modo particular preferiblemente 5000 - 8000 mg.

Para aglutinantes de fosfato a base de lantano la dosificación diaria ideal, referida a lantano, es 250 - 5000 mg, preferiblemente 750 - 4000 mg, 1500 - 3000 mg.

La dosificación diaria es dividida comúnmente en 3 a 15 dosificaciones individuales, que deben ser tomadas con cada comida. Para las tres comidas principales por día, es corriente tomar 1-4 dosificaciones individuales.

Debido a las cantidades de cualquier manera grandes, en las que tiene que tomarse el aglutinante de fosfato, es un objetivo de la invención mantener tan pequeño como sea posible el peso y el volumen de la composición final. Por ello, la mezcla de otras sustancias auxiliares debería limitarse a un mínimo. Preferiblemente la composición de acuerdo con la invención contiene 15 a 80% del principio activo que liga fosfato, de modo particular preferiblemente 20 a 70% y de modo muy particular preferiblemente 25 a 60%.

Todos los aglutinantes de fosfato mencionados tienen que ser ingeridos en grandes cantidades y es objetivo de la invención hacer posible la ingesta de estas cantidades sin añadir líquido adicional. Los comprimidos de este tamaño o cápsulas con principio activo ni siquiera se dejan tragar sin tomar simultáneamente un líquido. Quedan las posibilidades de una tableta para masticar o un granulado. Para ambas formas de ingesta es de esencial importancia que la forma de aplicación sea sabrosa y promueva una sensación bucal agradable, porque ambas formas de aplicación tienen una gran superficie en la cavidad bucal de acuerdo con el uso y tienen el potencial de distribuirse en la totalidad de la cavidad bucal. El sabor desagradable o sensación bucal desagradable son por consiguiente fuertemente percibidos de modo particular en estas formas de aplicación. Todos los aglutinantes de fosfato mencionados, en forma de un granulado o una tableta para masticar que se desintegra en la boca, promueven una sensación bucal desagradable "tizosa" o "arenosa" y sobre todo seca. En particular la sensación bucal seca se refuerza aún en pacientes con insuficiencia renal, que frecuentemente sufren de insuficiente formación de saliva. Además, algunos de los principios activos, como por ejemplo acetato de calcio, tienen un sabor propio muy desagradable.

Por ello, de acuerdo con la invención se añade a la composición un agente efervescente. El agente efervescente se disuelve en la cavidad bucal mediante la saliva y en una reacción química ácido-básico libera dióxido de carbono. El dióxido de carbono liberado promueve por un lado más formación de saliva, en particular en cooperación con los aromas, y además es percibido en la cavidad bucal como fresco y agradable. Mediante el aumento en la formación de saliva declina la sensación de sequedad y la composición se deja tragar más fácilmente en mezcla con la saliva. Además, el dióxido de carbono liberado posee en sí un efecto para enmascarar los sabores.

El agente efervescente contiene por lo menos un ácido orgánico, sólido, comestible y/o su sal ácida y por lo menos una sal que libera dióxido de carbono, en particular un carbonato, elegido preferiblemente de entre el grupo de las

sales alcalinas y sales alcalinotérreas o sus sales de hidrogenometal. De modo particular son adecuados carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de magnesio y/o carbonato de calcio. De modo particular preferiblemente se usa carbonato de magnesio, porque aparte de la función efervescente, como principio activo actúa también contra la hipercalcemia y tiene propiedades de aglutinante de fosfato. Además, preferiblemente se usa carbonato de calcio, porque el calcio añadido al agente efervescente puede actuar aglutinando fosfato y con ello hace posible una disminución del principio activo. La reacción efervescente contrarresta también la desventaja de la baja solubilidad de carbonato de calcio. Como ácidos son adecuados de modo particular ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido maleico y ácido ascórbico así como para ácidos polibásicos, también sales parciales de estos ácidos, como por ejemplo tartrato de monosodio. De modo particular se prefieren aquellos ácidos que promueven aun adicionalmente el flujo de saliva y/o exhiben un agradable sabor propio, para facilitar por un lado la deglución de la preparación que forma fácilmente espuma y por el otro mejorar el sabor de la composición. Para ello son adecuados de modo particular ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, tartrato de sodio y potasio, hidrogenocitrato de sodio o ascorbato de sodio.

La fabricación de las formulaciones efervescentes de acuerdo con la invención puede ocurrir de acuerdo con procedimientos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. A modo de ejemplo, se forman separadamente gránulos de ácidos y carbonatos, preferiblemente por medio de granulación en húmedo, en la que los principios activos pueden ser encerrados en uno de los granulados. Después de la mezcla de los granulados meticulosamente secos se añaden preferiblemente lubricantes solubles, como benzoato de sodio o polietilenglicoles y se comprime. De acuerdo con otro método se mezclan conjuntamente a todos los ácidos, carbonato y principios activos y se calienta en el reactor, hasta que por ejemplo el ácido cítrico libera su agua de cristalización y surge un granulado. La agitación repetida es necesaria, para obtener una masa uniforme. Esta es entonces cribada rápidamente y secada meticulosamente. Un buen secado es absolutamente necesario para evitar una desintegración gradual del granulado, por reacción de los ácidos con los carbonatos. Para alcanzar un secado rápido, se usan a modo de ejemplo cámaras de secado al vacío o los denominados granuladores de un recipiente con secado soportado por vacío. En otra variante de la fabricación, la reacción del ácido con componentes básicos ocurre con subsiguiente secado al vacío. El granulado efervescente obtenido de acuerdo con la invención es así mismo dado el caso empacado con otros componentes de la composición, en bolsas de tubo. La dosificación de la formulación efervescente juega un papel importante para la invención. Por un lado tiene que estar presente suficiente agente efervescente, para hacer posible una liberación tangible de dióxido de carbono, que ocasiona la agradable sensación fresca en la boca y el enmascaramiento del sabor. Por el otro lado, la composición no debería formar fuertemente espuma en la cavidad bucal, porque así mismo esto no es percibido como agradable por la mayoría de los pacientes. La proporción de agente efervescente en la composición totaliza por ello idealmente 3 - 60 % del peso total, preferiblemente 5 - 45 % y de modo particular preferiblemente 10-30%.

Existen diferentes métodos conocidos por los expertos, que permiten incorporar en un granulado principios activos aglutinantes de fosfato. Preferiblemente para ello el principio activo está presente dado el caso con adición de sustancias auxiliares en sí mismas como granulado, que representa la composición final granulada o es componente de ella. Para la incorporación en un granulado pueden usarse tanto principios activos granulados previamente, como también principios activos en polvo que son granulados entonces en etapas siguientes. Las formas de dosificación pueden contener sustancias auxiliares que pueden estar tanto unidas dentro de la estructura del granulado, como también estar mezcladas en forma de polvo en las partículas de granulado. Como sustancias auxiliares se usan en particular materiales de relleno, endulzantes, agentes acidificantes, aromas, agentes de cobertura, agentes de regulación de flujo y agentes de separación. Como procedimientos de granulación pueden usarse en particular y sin excluir otros procedimientos, granulación en húmedo, granulación en seco y granulación en fundido. En la granulación en húmedo se prefieren procedimientos acuosos por razones ambientales y de protección del trabajador, pero también son posibles procedimientos con solventes orgánicos. Para granulación en húmedo y en fundido se prefieren procedimientos de lecho fluido y de mezcla rápida (por ejemplo mezclador Diosna o Granumat de la compañía Bohle), pero también son posibles procedimientos alternativos. Al respecto se prefieren procedimientos de granulación, que por un lado conducen a un granulado tan denso como sea posible, para disminuir el volumen de la dosificación de ingesta. Se prefieren además granulados con una superficie suave, poco porosa, que hace posible un humedecimiento uniforme mediante la saliva y por la suavidad promueve una sensación bucal agradable. Los procedimientos de granulación preferidos son la granulación en húmedo de los principios activos con aglutinante, con subsiguiente secado en el lecho fluido y la granulación en fundido.

En formas preferidas de realización otras sustancias auxiliares ventajosas envuelven el principio activo en la granulación. Se usan diferentes sustancias auxiliares - como agentes de relleno, agentes de separación, aglutinantes, agentes de desintegración, agentes reguladores del flujo, endulzantes y/o aromas - en la granulación, por razones técnicas y farmacéuticas y son bien conocidos por los expertos. También, idealmente en el marco de la invención las sustancias auxiliares contribuyen adicionalmente a mejorar la sensación bucal y el sabor del granulado.

Como materiales de relleno entran en consideración todos los materiales de relleno para granulados y comprimidos farmacéuticamente corrientes, en particular compuestos inertes como celulosas, almidones y/o lactosa. En el marco de la invención se usan preferiblemente azúcares como sacarosa, glucosa o fructosa, que mejoran el sabor de la formulación y con ello simultáneamente, actúan como endulzantes. De modo particular preferiblemente se usan

5 alcoholes de azúcar, porque estos por un lado enmascaran el sabor desagradable de los principios activos mediante sabor propio dulce agradable y por otro lado se humedecen fácilmente con saliva. Ello conduce al efecto deseado de aumento en la formación de saliva y contribuye a una sensación bucal fría agradable. En el marco de la invención pueden usarse preferiblemente alcoholes de azúcar, elegidos de entre el grupo de manitol, inositol, eritritol, lactitol, xilitol, maltitol, malbitol, sorbitol, inulina e isomaltol.

10 Los alcoholes de azúcar ya mencionados anteriormente pueden ser usados también como aglutinantes preferidos en la granulación en fundido. Otros aglutinantes preferidos para la granulación en el marco de la invención, con propiedades que simultáneamente enmascaran el sabor son: ciclodextrinas, ácido algínico, Eudragit E-100, Polacrillin, celulosa microcristalina, cera de abejas, ésteres de glicerol, triglicéridos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos de cadena larga, PEG, ésteres de PEG y alcoholes grasos, éteres de PEG y alcoholes grasos, PVP y

15 derivados, ácidos poliacrílicos, poliacrilatos, polimetacrilatos, y cualquier combinación de ellos. De modo particular se prefieren aglutinantes con bajo punto de fusión, que permiten una granulación a bajas temperaturas y aglutinantes que son simultáneamente hidrofílicos o tienen buena tendencia a la formación de hidrogeles, porque así se promueve una mejor sensación bucal. Para la edulcoración adicional pueden usarse también endulzantes como por ejemplo aspartame, sacarina, ciclamato, acesulfame, neohesperidina, trehalosa, alitame, dihidroalcon, taumatina y sucralosa, que aparte de la edulcoración pueden conducir también a estimular el flujo de saliva. De

20 modo particular se prefiere la adición de sacarina, porque en particular mediante sacarina se fortalece el aroma frutal de los saborizantes y porque la sacarina fue percibida por sujetos de estudio como particularmente agradable en la sensación bucal.

Aparte de una edulcoración pura, los aromas y saborizantes son usados también para enmascarar sabores, generar un sabor agradable y estimular la formación de saliva. Con ello se prefieren aromas frutales y de modo particular se usan preferiblemente aromas a fruta cítrica, porque estos promueven de modo particular un sabor fresco y una

25 sensación bucal fría. Por las mismas razones, se prefieren también aromas de menta.

Como agentes para regular el flujo entran en consideración también sustancias que hacen posible un flujo fácil y uniforme de los granulados, como en particular dióxido de silicio altamente disperso, dióxido de silicio precipitado y talco.

30

Como agentes de separación son adecuados ácidos grasos y sus sales, como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido behénico y behenato de calcio, alcoholes grasos como estearilacohol, grasas como triglicéridos endurecidos y aceite endurecido de ricino, fumarilestearato de sodio, polietilenglicol con un peso molecular >1500 Dalton así como talco. Los granulados de principios activos son recubiertos para enmascarar el

35 sabor. Los expertos conocen muchos recubrimientos y procedimientos de recubrimiento para cubrir con enmascaramiento del sabor. En el sentido de la invención, para recubrimientos que enmascaran el sabor son adecuados por ejemplo los siguientes materiales: acetato de celulosa o acetatobutirato de celulosa con PVP, Eudragit RD 100 con carboximetilcelulosa, polivinilalcohol y copolímeros de polietilenglicol, Eudragit 100 y PVP, polivinilacetato y polímeros hidrofílicos farmacéuticamente aceptables, Eudragit E100 y ácidos farmacéuticamente

40 aceptables, poliacrilatos, polimetacrilatos, polimetacrilésteres, combinaciones de polímeros solubles en los jugos gástricos con polímeros hidrofílicos que forman gel, como polivinilacetato o polivinilpirrolidona (PVP).

Es un procedimiento preferido de recubrimiento el recubrimiento por atomización en lecho fluido. En principio son comunes aquí tanto procedimientos de atomización de cabeza como también de atomización de fondo. Para la cobertura de partículas y granulados de ellas, se prefieren los procedimientos de atomización de fondo. Son

45 representantes típicos de estos aparatos por ejemplo los construidos por las compañías Glatt, Aeromatic, Diosna y Bohle. Para el procedimiento de atomización de fondo se prefiere un denominado uso de boquilla. Otro tipo preferido de un aparato de recubrimiento de lecho fluido para atomización de fondo es el equipo para cubrir esferas o la familia Mycrolab, Unilab, Pilotlab o HDGC de la compañía Oyster Hüttlin. Como es sabido por los expertos, el recubrimiento ocurre en todos estos sistemas mediante aplicación de una solución o suspensión de un polímero en

50 agua y/o un solvente orgánico, por medio de una boquilla, sobre un lecho fluido de partículas o granulados o pellas generado por aire introducido, usualmente caliente, y secado.

Aparte de los procedimientos clásicos, en los cuales el recubrimiento es disuelto en agua o solvente orgánico y a continuación secado en el lecho fluido, entra en consideración el procedimiento de recubrimiento en fundido y es preferido de modo particular. En el procedimiento para el recubrimiento en fundido se usan aglutinantes con bajo

55 punto de fusión, en cuyos productos fundidos están disueltas o suspendidas otras sustancias. Los productos fundidos son atomizados en el lecho fluido y el recubrimiento se endurece por enfriamiento. Idealmente se usan aglutinantes que ya por sí mismos despliegan efecto de enmascaramiento de sabores y son percibidos en la boca

como agradables, como por ejemplo sustancias lipofílicas, elegidas de entre el grupo de los lípidos, ceras, ésteres de glicerol, triglicéridos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos de cadena larga, PEG, ésteres de PEG y alcoholes grasos, éteres de PEG y alcoholes grasos y PVP y derivados, ácidos poliacrílicos, poliacrilatos, polimetacrilatos, y combinaciones de ellos. De modo particular se prefieren aglutinantes con bajo punto de fusión, que permiten una

5 granulación a bajas temperaturas y aglutinantes que son simultáneamente hidrofílicos o tienen buena tendencia a la formación de hidrogeles, porque así se promueve una mejor sensación bucal.

Preferiblemente se mezcla el recubrimiento aún con un agente de modificación de superficie, el cual genera una superficie suave que pueden humectarse fácilmente y con ello mejora adicionalmente la sensación bucal. Son ejemplos de agentes de modificación de superficie los ésteres de sorbitano y ácidos grasos, alquilésteres de polioxietilo, alquiléteres de polioxietilo, ésteres de polioxietilsorbitano con ácidos grasos, polioxietilestearatos así como copolímeros de ellos. Esencialmente, el agente efervescente no debería estar presente en el granulado de principio activo, porque por un lado el recubrimiento que enmascara el sabor dificulta la humectación del agente efervescente por la saliva y con ello perjudica la liberación de dióxido de carbono y por el otro lado por el dióxido de carbono que eventualmente surja puede romper al menos parcialmente el recubrimiento que enmascara el sabor.

10 En tal caso, el agente efervescente puede ser mezclado en forma de otro granulado o como polvo, con la composición. En otra forma de realización, el agente efervescente puede estar presente en la capa exterior del recubrimiento; al respecto, puede ser la misma capa del recubrimiento que enmascara el sabor u otra capa.

Lo mismo que es válido para el agente efervescente, lo es también para los endulzantes y aromas, que no pueden desplegar sus propiedades de mejoramiento del sabor en el núcleo del granulado de principio activo recubierto.

20 También los endulzantes y aromas son añadidos preferiblemente en forma de otro granulado o como polvo, en los que puede ser el granulado que contiene el agente efervescente, o son de modo particular preferiblemente componente de un recubrimiento exterior.

La composición es puesta a disposición en forma de un granulado que fluye. Los comprimidos para masticar ofrecen como ventaja una fácil aplicabilidad y la capacidad de dosificación exacta como los comprimidos. Sin embargo, en el marco de la invención se usa la forma del granulado con capacidad para fluir. Una razón para ello es que el comprimido para masticar tiene que ser masticado. Con ello, por un lado pueden destruirse recubrimientos que enmascaran el sabor y por otro lado la masticación causa una distribución en toda la cavidad bucal y una posible adherencia a los dientes, lo cual dificulta una rápida deglución cuantitativa. El granulado puede ser aplicado directamente en la lengua y disolverse allí, al respecto ocurre una distribución comparativamente menor de las partículas en la cavidad bucal entre la lengua y el paladar, y el granulado puede ser tragado rápidamente en forma cuantitativa. Se ha enfatizado marco de la invención, que las partículas con un promedio de tamaño de partícula de 100 - 3500 µm, preferiblemente 250 - 2500 µm y de modo particular preferiblemente 400 - 2000 µm, son percibidas para esta aplicación como particularmente agradables (el promedio de tamaño de partícula puede ser determinado de acuerdo con el procedimiento DIN53477 de criba vibratoria). Las partículas de este tamaño se combinan frecuentemente en la cavidad bucal hasta dar una consistencia particular de tipo pulpa, que es tragada fácilmente. Las partículas más grandes impiden la formación de esta consistencia ventajosa de tipo pulpa, mientras las partículas más pequeñas son percibidas en la cavidad bucal como pulverulentas. Debido a su mayor superficie total, las partículas más pequeñas adsorben más saliva, es necesaria más saliva para la disolución, lo cual facilita el efecto indeseado de la sequedad en la boca.

40 El aglutinante de fosfato en una dosificación diaria total de 40 - 10000 mg puede ser empacado como dosificación individual o como dosificación múltiple. Al respecto, la dosificación diaria debería ser dividida en las comidas, usualmente tres, y ser tomada con la comida. La dosificación exacta es ajustada preferiblemente en el curso del tratamiento a los valores de fosfato del paciente. Con ello, se ofrece empacar individualmente la dosificación más común. Pacientes con un bajo requerimiento de aglutinante de fosfato ingerirían entonces menos del contenido total de un empaque por cada comida, o el contenido de un empaque se dividiría en varias comidas. Los pacientes con un requerimiento elevado pueden tomar más del contenido de un empaque.

Para un aglutinante de fosfato a base de calcio se empaca individualmente preferiblemente 70 - 700 mg de calcio y 0 - 300 mg de magnesio, referido al peso de los iones metálicos, preferiblemente 100 - 450 mg de calcio y 50 - 240 mg de magnesio y de modo muy particular preferiblemente 150 - 300 mg de calcio y 80 - 160 mg de magnesio.

50 Para un aglutinante de fosfato a base de intercambiador iónico se empaca individualmente preferiblemente 150 - 3000 mg de principio activo, preferiblemente 300 - 2500 mg y de modo muy particular preferiblemente 600 - 1700 mg.

Para un aglutinante de fosfato a base de lantano se empaca individualmente preferiblemente 40 - 1000 mg lantano, referido al peso total de los iones metálicos, preferiblemente 50 - 750 mg y de modo muy particular preferiblemente 80 - 500 mg.

55 Como empaques son adecuados para las preparaciones de acuerdo con la invención en forma de un granulado, en

particular aquellos empaques que contienen la dosificación que va a ser administrada de aglutinante de fosfato y a partir de las cuales la preparación puede ser aplicada directamente en la boca, preferiblemente en la lengua. Se prefiere un empaque de bolsita, de modo particular preferiblemente un denominado empaque de bolsa de tubo, en el cual la preparación está incluida en un empaque en forma de manguera. El empaque en forma de manguera es fabricado preferiblemente colocando el material, preferiblemente una lámina, en un cartucho redondo de conducción y uniendo los lados que se tocan del material. La manguera así formada es sellada en su lado inferior, llenada con la preparación que es dosificada preferiblemente mediante un cartucho redondo de conducción y entonces sellando su extremo superior. En el caso de una manguera de lámina, preferiblemente la soldadura de la parte superior del empaque ocurre junto con la soldadura de la parte inferior del siguiente empaque y la separación de los dos empaques. Después de la ruptura o el corte, la bolsa de tubo tiene en un lado corto de la bolsa, una pequeña abertura de preferiblemente menos de 1 cm de diámetro, desde la cual puede aplicarse la preparación desde la bolsa en la boca, preferiblemente siguiendo la fuerza de la gravedad. El granulado se desliza desde el empaque hasta la boca, en el que el suministro del granulado para mayores cantidades de llenado de la bolsa, puede ocurrir en porciones. Las cantidades pequeñas de llenado pueden ser aplicadas como una carga de una vez.

La cantidad de llenado de una bolsa de tubo se orienta por la cantidad que, por un lado contiene una cantidad suficiente de principio activo y por otro lado es percibida por el paciente en la toma en la cavidad bucal, aún como agradable. Por ello, una bolsa de tubo tal contiene preferiblemente 0,5 - 8 g de la totalidad de la composición, de modo particular preferiblemente la bolsa de tubo contiene 0,75 - 5 g de la composición y de modo muy particular preferiblemente 1 - 3,5 g.

Ejemplos

Ejemplo 1 (como referencia)

Puede fabricarse una preparación de granulado con 110 mg de calcio y 60 mg de magnesio por dosificación, del siguiente modo y forma:

Acetato de calcio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea)*	435 g
Carbonato pesado de magnesio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea)	235 g
Manitol	338 g
Hidrogenocarbonato de sodio	67 g
Dihidrogenocitrato de monosodio	67 g
Ácido cítrico	13g
Aspartame	5 g
Aroma a naranja	30 g
Dióxido de silicio altamente disperso	10 g
* Para acetato de calcio anhidro, para acetato de calcio que tiene agua tiene que en cada caso ajustarse la cantidad pesada en referencia al contenido de agua y pesarse más acetato de calcio. Para todos los ejemplos debe considerarse esta etapa con acetato de calcio.	

Acetato de calcio, carbonato pesado de magnesio, hidrogenofosfato de sodio y 75 % del manitol son transformados en un granulado por medio de una compactación con rodillos y subsiguiente cribado a través de una criba de 1,5 mm. Hidrogenocitrato de monosodio, ácido cítrico y el restante 25% del manitol son así mismo transformados en un granulado por medio de una compactación con rodillos y subsiguiente cribado a través de una criba de 1,5 mm.

Ambos granulados, aspartame, aroma a naranja y dióxido de silicio altamente disperso son mezclados mezclador contenedor y a continuación empacados con un peso de llenado de 1200 mg en bolsas de tubo.

Ejemplo 2 (como referencia)

Puede fabricarse así mismo una preparación de granulado con 110 mg de calcio y 60 mg de magnesio por dosificación, del siguiente modo y forma:

Granulado efervescente:

Ácido cítrico	75 g
Citrato de monosodio	75 g
Hidrogenocarbonato de sodio	150 g
Ciclamato de sodio	20 g
Palmitato de sacarosa	2 g
Hidroxipropilmetilcelulosa	5 g

Componentes restantes:

Acetato de calcio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea), granulado (compañía Paul Lohmann)	435 g
Carbonato pesado de magnesio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea), granulado con aproximadamente 10 % de almidón de maíz (Carbonato de magnesio DC90 S/C compañía Paul Lohmann)	262 g
Aspartame	10 g
Sorbitol	200 g
Xilitol	136 g
Aroma a naranja	30 g

- 5 Para el granulado efervescente se mezclan ácido cítrico, citrato de monosodio, hidrogenocarbonato de sodio, ciclamato de sodio, palmitato de sacarosa e hidroxipropilcelulosa en un mezclador Diosna con un recipiente de 1 l y mediante una boquilla se rocían dentro del mezclador bajo agitación lentamente 5 g de etanol. A continuación se realiza granulación por otros 10 min. Entonces se esparce la masa sobre una batea y se seca por 60 min en una cámara de secado al vacío a 30°C y una presión final <50 mbar.
- 10 El granulado efervescente así formado es comprimido a través de una criba de 1 mm y mezclado con los componentes corrientes en un mezclador de cubo de 5 l.

La mezcla es plastificada en porciones hasta 1400 mg en bolsa de tubo, de aluminio.

Ejemplo 3 (como referencia)

Puede fabricarse una preparación de granulado con 167 mg de calcio por dosificación, del siguiente modo y forma:

Acetato de calcio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea), granulado (compañía Paul Lohmann)	660 g
Aspartame	10 g
Sorbitol	200 g
Xilitol	100 g
Aroma a naranja	30 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	200 g

- 15 Se mezclan todos los componentes en un mezclador de cubo de 5 l. La mezcla es plastificada en porciones hasta 1200 mg en bolsa de tubo, de aluminio.

Ejemplo 4

- 20 Así mismo, puede fabricarse una preparación de granulado con 167 mg de calcio por dosificación, del siguiente modo y forma:

ES 2 701 443 T3

Acetato de calcio recubierto que enmascara sabor:

Acetato de calcio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea), granulado (compañía Paul Lohmann)	1980 g
Palmitoestearato de glicerol (Precirol® ATO 5, compañía Gattefosse)	220 g

Otros componentes:

Aspartame	30 g
Sorbitol	600 g
Xilitol	320 g
Aroma a naranja	100 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	650 g

- 5 Se agita el acetato de calcio en un aparato de lecho fluido (Unilab 05 de la compañía Hüttlin) con una temperatura de aireación de 35°C y se recubre con un fundido de palmitoestearato de glicerol calentado a 80°C, el cual es nebulizado por medio de aire de atomización calentado a 60°C a través de una boquilla de atomización de 1 mm con una presión de aire de 1 bar, con una rata de atomización de 6 g por minuto. Finalmente se enfría el granulado recubierto en el aparato de cobertura de esferas por 10 min a 25°C.
- 10 El acetato de calcio recubierto es pasado a través de una criba de 2 mm, se mezcla con los componentes restantes en un mezclador de cubo de 10 l y a continuación se plastifica en porciones hasta 1300 mg en bolsa de tubo, de aluminio.

Ejemplo 5

- 15 Puede fabricarse una preparación de granulado con 220 mg de calcio y 120 mg de magnesio por dosificación, del siguiente modo y forma:

Acetato de calcio recubierto que enmascara el sabor, del Ejemplo 4 (contenido de acetato de calcio 90%)	1450 g
Carbonato pesado de magnesio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea), granulado con aproximadamente 10 % de almidón de maíz (carbonato de magnesio DC90 S/C compañía Paul Lohmann)	785 g
Aspartame	30 g
Sorbitol	600 g
Xilitol	400 g
Aroma a naranja	100 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	625 g

Se mezclan todos los componentes en un mezclador de cubo de 10 l y se plastifica en porciones hasta 2660 mg en bolsa de tubo, de aluminio.

Ejemplo 6

- 20 Puede fabricarse una preparación de granulado con 220 mg de calcio y 120 mg de magnesio por dosificación, del siguiente modo y forma:

Acetato de calcio recubierto que enmascara el sabor, del Ejemplo 4 (contenido de acetato de calcio 90%)	1450 g
Carbonato pesado de magnesio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea), granulado con aproximadamente 10 % de almidón de maíz (Carbonato de magnesio DC90 S/C compañía Paul Lohmann)	785 g

Aspartame	30 g
Sorbitol	550 g
Xilitol	400 g
Carboximetilcelulosa de sodio	50 g
Aroma a naranja	100 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	625 g

Se mezclan todos los componentes en un mezclador de cubo de 10 l y se plastifica en porciones hasta 2660 mg en bolsa de tubo, de aluminio.

Ejemplo 7

- 5 Puede empacarse la mezcla lista del Ejemplo 4 para la fabricación de diferentes dosificaciones de calcio en las siguientes porciones en bolsas de tubo de correspondientes volúmenes de llenado (ajustable mediante el ancho y sobre todo la longitud de la bolsa de tubo):

Dosificación de calcio	Masa correspondiente de acetato de calcio (anhidro)	Cantidad de llenado de la bolsa de tubo
50 mg	198 mg	389 mg
100 mg	395 mg	778 mg
150 mg	593 mg	1168 mg
200 mg	791 mg	1557 mg
250 mg	988 mg	1946 mg
300 mg	1186 mg	2335 mg
350 mg	1384 mg	2725 mg
400 mg	1582 mg	3114 mg
500 mg	1977 mg	3892 mg

Ejemplo 8

- 10 Puede fabricarse una preparación de granulado con 220 mg de calcio y 110 mg de magnesio por dosificación, del siguiente modo y forma:

Acetato de calcio recubierto que enmascara sabor, del Ejemplo 4 (contenido de acetato de calcio 90%)	1450 g
Carbonato pesado de magnesio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea), granulado con aproximadamente 10 % de almidón de maíz (carbonato de magnesio DC90 S/C compañía Paul Lohmann)	720 g
Aspartame	30 g
Sorbitol	550 g
Xilitol	375 g
Carboximetilcelulosa de sodio	50 g
Aroma a naranja	100 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	625 g

Se mezclan todos los componentes en un mezclador de cubo de 10 l y se plastifica en porciones hasta 2600 mg en bolsa de tubo, de aluminio.

Ejemplo 9

Puede empacarse la mezcla lista del Ejemplo 8 para la fabricación de diferentes dosificaciones de calcio y magnesio, en cada caso en la relación 2:1 (Ca:Mg) en las siguientes porciones en bolsas de tubo de correspondientes volúmenes de llenado (ajustable mediante el ancho y sobre todo la longitud de la bolsa de tubo):

Dosificación de calcio	Dosificación de magnesio	Cantidad de llenado de la bolsa de tubo
50 mg	25 mg	591 mg
100 mg	50 mg	1182 mg
150 mg	75 mg	1773 mg
200 mg	100 mg	2364 mg
250 mg	125 mg	2955 mg
300 mg	150 mg	3545 mg
350 mg	175 mg	4136 mg

5

Ejemplo 10

Puede usarse la mezcla lista del Ejemplo 4 mediante mezcla de carbonato de magnesio, para la fabricación de diferentes dosificaciones de calcio con diferentes relaciones de dosificación de calcio a magnesio. Mediante ello se tienen como resultado las siguientes cantidades de llenado en bolsas de tubo, de correspondientes volúmenes de llenado (ajustable mediante el ancho y sobre todo la longitud de la bolsa de tubo):

10

Relación Ca:Mg	Dosificación de calcio	Dosificación de magnesio	Correspondiente masa que va a ser usada de la mezcla de Ejemplo 4 por bolsa de tubo, para calcio	Correspondiente masa que va a ser usada de carbonato de magnesio DC90 S/C para magnesio, por bolsa de tubo	Cantidad de llenado de la bolsa de tubo
4:1	100 mg	25 mg	778 mg	28 mg	806 mg
2:1	100 mg	50 mg	778 mg	56 mg	834 mg
1:1	100 mg	100 mg	778 mg	111 mg	889 mg
3:1	150 mg	50 mg	1168 mg	56 mg	1224 mg
2:1	150 mg	75 mg	1168 mg	83 mg	1251 mg
1,5:1	150 mg	100 mg	1168 mg	111 mg	1279 mg
4:1	200 mg	50 mg	1557 mg	56 mg	1613 mg
2:1	200 mg	100 mg	1557 mg	111 mg	1668 mg
1,33:1	200 mg	150 mg	1557 mg	167 mg	1724 mg
1:1	200 mg	200 mg	1557 mg	222 mg	1779 mg
5:1	250 mg	50 mg	1946 mg	56 mg	2002 mg
2,5:1	250 mg	100 mg	1946 mg	111 mg	2057 mg
2:1	250 mg	125 mg	1946 mg	139 mg	2085 mg
1,67:1	250 mg	150 mg	1946 mg	167 mg	2113 mg
1:1	250 mg	250 mg	1946 mg	278 mg	2224 mg
3:1	300 mg	100 mg	2335 mg	111 mg	2446 mg
2:1	300 mg	150 mg	2335 mg	167 mg	2502 mg

1,5:1	300 mg	200 mg	2335 mg	222 mg	2557 mg
1:1	300 mg	300 mg	2335 mg	333 mg	2668 mg

Ejemplo 11

Así mismo, puede fabricarse una preparación de granulado con 167 mg de calcio por dosificación, del siguiente modo y forma:

Acetato de calcio recubierto que enmascara sabor:

Acetato de calcio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea), granulado (compañía Paul Lohmann)	1980 g
Copolímero de metacrilato butilado básico, Farm. Eur. (Eudragit EPO®, compañía Evonik)	400 g
Dodecilsulfato de sodio	40 g
Ácido esteárico	60 g
Talco	160 g

Otros componentes:

Aspartame	30 g
Sorbitol	600 g
Xilitol	320 g
Aroma a naranja	100 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	810 g

- 10 Primero se combina una suspensión de cobertura de película con un exceso de 25% sobre los componentes indicados anteriormente del material de cobertura. El exceso cubre las pérdidas de atomización durante la fabricación, de modo que puede aplicarse la cantidad calculada de una cobertura de 20% de polímero de metacrilato. Para ello se disuelven primero 50 g de dodecilsulfato de sodio en 3,5 l de agua purificada de temperatura ambiente (aproximadamente 20°C). Después de 5 min se dispersan 75 g de ácido esteárico en la
- 15 solución, bajo agitación adicional con un UltraTurrax. Después de 5 min se distribuyen en la dispersión 500 g de Eudragit EPO bajo agitación adicional y se dispersa intensamente por otros 30 min con el UltraTurrax. De modo paralelo se dispersan 200 g de talco bajo agitación con un UltraTurrax en 1,5 l de agua purificada de temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) y se agita intensamente por otros 20 min. Se mezclan ambas dispersiones y entonces por medio de un aparato de lecho fluido con uso de boquilla (Glatt GCPG2 LabSystem) se aplica el
- 20 procedimiento de atomización de fondo sobre el acetato de calcio granulado. La aplicación ocurre en dos cargas parciales, para las cuales en cada caso se usa la mitad de los materiales. Se ajusta la temperatura de aire suministrado a aproximadamente 50°C, de modo que durante la formación de la película se ajusta una temperatura de producto de aproximadamente 30°C. Se aplica la suspensión por medio de una boquilla de 1,2 mm con una presión de aire de aproximadamente 1,5 bar y una velocidad de suministro de 10 g por min en el acetato de calcio.
- 25 El proceso termina cuando el peso del granulado ha aumentado en aproximadamente 33%. El granulado recubierto de ambas cargas parciales es colocado sobre una criba de 2 mm y mezclado con los ingredientes restantes en un mezclador de cubo de 10 l y a continuación es plastificado en porciones hasta 1500 mg en bolsas de tubo, de aluminio.

Ejemplo 12

- 30 Puede fabricarse una preparación de granulado con 110 mg de calcio y 60 mg de magnesio por dosificación, del siguiente modo y forma:

Acetato de calcio recubierto que enmascara sabor, del Ejemplo 11 (contenido de acetato de calcio 75%)	1740 g
Carbonato pesado de magnesio (de acuerdo con requerimientos de la Farmacopea Europea), granulado con aproximadamente 10 % de almidón de maíz (carbonato de magnesio DC90 S/C)	785 g

compañía Paul Lohmann)	
Aspartame	30 g
Sorbitol	600 g
Xilitol	400 g
Aroma a naranja	100 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	695 g

Se mezclan todos los componentes en un mezclador de cubo de 10 l y se plastifica en porciones hasta 1450 mg en bolsas de tubo, de aluminio.

Ejemplo 13

- 5 Puede ocurrir una preparación de granulado con 220 mg de calcio y 120 mg de magnesio por dosificación mediante empaque de la mezcla lista del Ejemplo 12 en porciones hasta 2900 mg en bolsas de tubo, de aluminio.

Ejemplo 14 (como referencia)

Puede fabricarse una preparación con 125 mg de lantano (=238,5 mg de hidroxicarbonato de lantano) por dosificación, del siguiente modo y forma:

Hidroxicarbonato de lantano (contenido de lantano 52,4%)	715 g
Aspartame	10 g
Sorbitol	200 g
Xilitol	100 g
Aroma a naranja	30 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	220 g

10

Se mezclan todos los componentes en un mezclador de cubo de 5 l. La mezcla es plastificada en porciones hasta 425 mg en bolsas de tubo, de aluminio.

Ejemplo 15 (como referencia)

- 15 Pueden combinarse preparaciones con 250 mg, 500 mg, 750 mg y 1000 mg de lantano por dosificación, mediante empaque de la mezcla del Ejemplo 14 de acuerdo con la siguiente tabla, en bolsas de tubo, de aluminio:

Dosificación de lantano	Masa correspondiente de hidroxicarbonato de lantano	Cantidad de llenado de la bolsa de tubo con mezcla lista del Ejemplo 14
250 mg	477 mg	850 mg
500 mg	954 mg	1700 mg
750 mg	1431 mg	2550 mg
1000 mg	1908 mg	3400 mg

Ejemplo 16 (como referencia)

Puede fabricarse una preparación con 800 mg de clorhidrato de Sevelamer por dosificación, del siguiente modo y forma:

Clorhidrato de Sevelamer seco	800 g
Aspartame	10 g
Sorbitol	200 g

Xilitol	100 g
Aroma a naranja	40 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	250 g

Se mezclan todos los componentes en un mezclador de cubo de 5 l. la mezcla es plastificada en porciones hasta 1400 mg en una bolsa de tubo, de aluminio.

Ejemplo 17 (como referencia)

- 5 Pueden combinar preparaciones con 1600 mg y 2400 mg de Sevelamer por dosificación, mediante llenado de la mezcla del Ejemplo 16 de acuerdo con la siguiente tabla, en bolsas de tubo, de aluminio:

Dosificación de Sevelamer	Cantidad de llenado de la bolsa de tubo con la mezcla lista del Ejemplo 16
1600 mg	2800 mg
2400 mg	4200 mg

Ejemplo 18 (como referencia)

- 10 Puede fabricarse una preparación con 800 mg de clorhidrato de Sevelamer por dosificación, del siguiente modo y forma:

Clorhidrato de Sevelamer, seco	800 g
Povidona K30	50 g
Aspartame	10 g
Sorbitol	200 g
Xilitol	100 g
Aroma a naranja	40 g
Granulado efervescente listo del Ejemplo 2	250 g

- 15 Se disuelve Povidona K30 en 150 ml de una mezcla de 90% de etanol y 10% de agua purificada. Se realiza granulación de clorhidrato de Sevelamer con la solución de Povidona en aparato de granulación de lecho fluido (Glatt GCPG2 LabSystem) en el procedimiento de atomización de cabeza. El granulado es forzado a través de una criba de 1 mm y mezclado con el resto de los componentes en un mezclador de cubo de 5 l. La mezcla es plastificada en porciones hasta 1450 mg en una bolsa de tubo, de aluminio.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de un granulado fluido, que contiene por lo menos una sustancia aglutinante de fosfato y por lo menos un agente efervescente, que contiene un carbonato y un ácido orgánico, sólido, comestible o su sal, para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, en la que el granulado es aplicado oralmente sin la adición de agua, caracterizada porque la sustancia aglutinante de fosfato es un acetato de calcio, un polímero de intercambio iónico, un compuesto de lantano o un compuesto de hierro y está dotada con un recubrimiento que enmascara el sabor.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque el carbonato es un carbonato alcalino o alcalinotérreo o un hidrogenocarbonato alcalino o alcalinotérreo.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 3 para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque el recubrimiento es fabricado en el lecho fluido con un procedimiento de recubrimiento por atomización.
4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3 para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque el recubrimiento es un recubrimiento en fundido.
5. Composición de acuerdo con la reivindicación 3 para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque el recubrimiento es un recubrimiento por atomización de suspensiones y/o soluciones.
6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque la composición contiene carbonato de magnesio.
7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque el agente efervescente está presente en un recubrimiento sobre la sustancia aglutinante de fosfato.
8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque contiene por lo menos un alcohol de azúcar.
9. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal caracterizada porque la sustancia aglutinante de fosfato constituye 15 - 80 % del peso de la composición.
10. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque el agente efervescente constituye 3 - 60 % del peso de la composición.
11. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque se enjuaga con agua la cavidad bucal después de la aplicación oral de la composición.
12. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque es ingerida en una dosificación de veces por día 0,5 - 5 g, preferiblemente con las comidas.
13. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, caracterizada porque el promedio de tamaño de partícula del granulado es 100 - 3500 µm.