

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 011**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2009 E 09010077 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 2161022**

54 Título: **Preparación de enlazantes de fosfato y enlazantes de fosfato preparados de este modo**

30 Prioridad:

05.09.2008 DE 102008045831

07.10.2008 DE 102008051572

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

18.02.2013

73 Titular/es:

**MARIA CLEMENTINE MARTIN KLOSTERFRAU
VERTRIEBSGESELLSCHAFT MBH (100.0%)
GEREONSMUHLENGASSE 1-11
50670 KOLN, DE**

72 Inventor/es:

**VESTWEBER, ANNA-MARIA y
SCHLÜTER, ANDREAS F.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 011 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

Preparación de enlazantes de fosfato y enlazantes de fosfato preparados de este modo

5 La presente invención se refiere a la preparación de enlazantes de fosfato y a enlazantes de fosfatos preparados de este modo que son particularmente adecuados para la formulación o producción de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal (por ejemplo, como consecuencia de diabetes), tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, asociadas con las enfermedades relacionadas con las mismas (por ejemplo osteodistrofia renal, hiperparatiroidismo secundario, etc.).

10 En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una composición que es adecuada para el tratamiento profiláctico o terapéutico de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, presentando la composición una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte.

15 Además, la presente invención se refiere a una composición como tal a base de una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte, así como al uso de esta composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente.

20 Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte, para la preparación de una composición para el tratamiento de enfermedades o trastornos descritos anteriormente.

25 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de acetato de calcio en partículas y al acetato de calcio en partículas preparado de este modo como tal.

Finalmente, la presente invención se refiere a un medicamento que, en particular, es adecuado para el tratamiento profiláctico o terapéutico de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente y contiene acetato de calcio en partículas.

30 Una disfunción o trastorno de la función natural de los riñones, tal como deficiencia renal o insuficiencia renal presente a menudo de forma crónica, es un cuadro clínico frecuente. Así, en todo el mundo más de 500 millones de personas padecen una enfermedad renal crónica, siendo necesario en aproximadamente 1,5 millones de personas compensar esta disfunción realizando regularmente una diálisis.

35 Las causas más frecuentes de enfermedad renal son inflamaciones de las nefronas, lo que se denomina glomerulonefritis. Otras causas de enfermedades renales o lesiones renales se encuentran en una diabetes crónica, en una inflamación de la pelvis renal denominada pielonefritis o en una lesión de los riñones provocada por medicamentos. El riesgo de enfermedades renales hasta llegar a insuficiencia renal existe también en personas con hipertensión y personas con sobrepeso. También los fumadores presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades renales o de enfermar por una insuficiencia renal.

40 Las disfunciones renales están acompañadas frecuentemente de problemas de salud agravados y representan una carga grande para las personas que las padecen, en particular debido a que los riñones son responsables de numerosas funciones fisiológicas, tales como la eliminación de productos metabólicos de la sangre, la regulación del nivel de líquidos y de electrolitos, así como la producción específica y el suministro de hormonas a la sangre.

45 Por lo tanto, los riñones también son esenciales para el equilibrio del nivel de fosfato. En el caso de insuficiencia renal terminal, el nivel de fosfato está a menudo seriamente alterado, con lo que en el caso de personas que padecen insuficiencia renal está presente a menudo una, así llamada, hiperfosfatemia. El aumento de la concentración de fosfato en sangre en las personas referidas está basado, a este respecto, en una eliminación reducida del fosfato a través de los riñones. La hiperfosfatemia puede provocar, a este respecto, síntomas asociados tales como picores (prurito) o conjuntiva enrojecida. Junto con una hipercalcemia, una hiperfosfatemia puede aumentar también la susceptibilidad de músculos y nervios, de modo que puede provocar un síndrome tetánico con trastornos sensitivos y calambres hasta llegar a un ataque tetánico.

50 Una hiperfosfatemia está acompañada en personas que padecen insuficiencia renal a menudo por una hipercalcemia, es decir un aumento de la concentración de calcio o del nivel de calcio en sangre. En los contextos relacionados debe considerarse que el ciclo hormonal que regula la concentración de fosfato o calcio en sangre está alterado: En general, la paratohormona (PHT) formada en la glándula paratiroides es responsable de una regulación de fosfato y calcio en sangre, regulando mediante modificaciones de la función renal la eliminación de fosfato o calcio. En personas con insuficiencia renal puede realizarse una eliminación de fosfato correspondiente pero no en una medida suficiente y también en el marco de una diálisis la eliminación de fosfato de la sangre está, en ocasiones, limitada. Como consecuencia de la concentración de fosfato aumentada en sangre se induce a su vez la formación y liberación aumentadas de la paratohormona. Un aumento de la concentración de la paratohormona en sangre provoca en particular, por la activación de osteoclastos responsables de la reabsorción de sustancias óseas,

una liberación de calcio de los huesos, de modo que el nivel de calcio en sangre aumenta. De forma correspondiente, en el caso de pacientes que padecen insuficiencia renal o pacientes de diálisis, junto con hiperfosfatemia está presente también a menudo una hipercalcemia. Una concentración aumentada de calcio en sangre puede provocar, no obstante, la formación de depósitos en los vasos sanguíneos y otros tejidos, de modo que también aumenta el riesgo de enfermedades del sistema cardiaco/circulatorio.

Una hiperfosfatemia puede provocar, en particular junto con una hipercalcemia, una calcificación de tejidos blandos. Por lo tanto, son posibles calcificaciones del cristalino, calcificaciones en el cerebro, acompañadas por trastornos del movimiento, trastornos del habla y una demencia de desarrollo lento.

En vista de lo anterior, existe la necesidad en personas que padecen insuficiencia renal o lesión renal o pacientes de diálisis de llevar a cabo medidas terapéuticas con respecto a la regulación del nivel de electrolitos, en particular con respecto a la hiperfosfatemia o hipercalcemia descritas anteriormente. En este contexto, en el estado de la técnica, en particular en pacientes de diálisis, se usan para terapia de hiperfosfatemia surgida como consecuencia de una enfermedad básica, es decir insuficiencia renal, los denominados enlazantes de fosfato, que deben conducir a una normalización de la concentración de fosfato o el nivel de fosfato. Una preparación terapéutica, que tiene como objetivo un tratamiento de la hiperfosfatemia, conduce también, a este respecto, debido al mecanismo de regulación descrito anteriormente a base de la paratohormona, a una regulación del nivel de calcio y, con ello, a una mejora de la hipercalcemia.

En este contexto se conocen en el estado de la técnica distintas preparaciones terapéuticas, en las que se usan enlazantes de fosfato para el tratamiento de hiperfosfatemia:

Los denominados enlazantes de fosfato que contienen aluminio representan un primer grupo de medicamentos que pueden unirse de forma eficaz a fosfatos de la alimentación. No obstante, a este respecto, es una desventaja que el aluminio pueda causar efectos secundarios graves, tales como enfermedades de los huesos, anemia, lesión cerebral hasta llegar a enfermedades de demencia con trastornos del pensamiento y sensoriales y memoria debilitada. Esto sirve particularmente cuando debido a la insuficiencia renal no puede eliminarse ya el aluminio reabsorbido por el intestino de un modo eficaz del organismo. Por lo tanto, los enlazantes de fosfato a base de aluminio no son el agente de la elección.

Una segunda preparación terapéutica consiste en la administración de formulaciones que contienen el principio activo sevelamer, en particular clorhidrato de sevelamer. La sustancia se une en el intestino a fosfatos y a colestestina, de modo que además del nivel de fosfato también puede reducirse el nivel de colestestina. No obstante, los medicamentos a base de sevelamer como componente de principios activos, con respecto al efecto sobre una disminución del nivel de fosfato en sangre, no son ya lo suficientemente eficaces.

Además, en el estado de la técnica está previsto, para el tratamiento de hiperfosfatemia, el uso de medicamentos que contienen acetato de calcio como enlazante de fosfatos. El acetato de calcio es, con respecto a la disminución del nivel de fosfato, más eficaz que el sevelamer y no presenta, además, las reacciones secundarias asociadas con el aluminio. Para atenuar un aumento excesivo de la concentración de calcio en sangre está previsto, a este respecto, en el estado de la técnica, administrar acetato de calcio en el marco de preparados en combinación junto con carbonato de magnesio. A este respecto, el carbonato de magnesio actúa como antagonista con respecto a la absorción de calcio en la sangre, lo que contrarresta una hipercalcemia. Simultáneamente, el uso de magnesio causa una disminución del nivel de paratohormona, lo que igualmente se traduce en una mejora o un alivio de la hiperfosfatemia y de la hipercalcemia.

No obstante, es desventajoso en los preparados en combinación a base de acetato de calcio y carbonato de magnesio conocidos en el estado de la técnica que las composiciones no presenten como tales frecuentemente una estabilidad química suficiente, debido a que los componentes de principios activos acetato de calcio y carbonato de magnesio pueden descomponerse liberando ácido acético y dióxido de carbono.

A este respecto, está previsto en el estado de la técnica proporcionar el componente de acetato de calcio mediante secado en rejilla, aplicando o disponiendo de forma fina el material que contiene acetato de calcio sobre una plancha y haciendo pasar una corriente de aire calentado, seguido por un cribado o clasificación posterior. El secado en rejilla previsto para proporcionar el componente de acetato de calcio en el estado de la técnica presenta, no obstante, desventajas importantes, que repercuten también en el producto final. Por lo tanto, este procedimiento de preparación para el componente de acetato de calcio conduce, con respecto al producto terminado, a la inestabilidad química descrita anteriormente, debido a que los componentes respectivos en la formulación terminada no están suficientemente protegidos y no están unidos o distribuidos en ninguna estructura o distribución óptima y, por lo tanto, pueden presentarse procesos de descomposición. Además, el secado en rejilla para proporcionar el componente de acetato de calcio presenta una estandarización o reproducibilidad mala. En particular, el contenido de agua o la humedad residual en el componente de acetato de calcio obtenido por secado en rejilla es difícil de regular o ajustar, lo que con respecto al producto final no es apropiado. El contenido de agua es, tanto para la estabilidad química como también para el procesamiento posterior del producto, de gran importancia. Además, es frecuentemente difícil, a base del secado en rejilla, ajustar tamaños de partícula definidos sin una gran dispersión.

Los componentes obtenidos mediante secado en rejilla presentan además frecuentemente solo una fluidez insuficiente, lo que igualmente es inapropiado para un proceso de preparación a escala técnica. Además, los componentes obtenidos por secado en rejilla ya no son los suficientemente compactos, y presentan además una densidad aparente frecuentemente más reducida y un contenido de principios activos más reducido.

El documento US 200710128271 A1 divulga una composición farmacéutica que presenta un granulado que contiene acetato de calcio y estearato de magnesio, preparándose el granulado mediante una granulación en seco.

El documento WO 99/01121 A1 divulga una forma de dosificación para la liberación retardada de sertralina. En la preparación de la forma de dosificación pueden usarse granulados que contienen acetato de calcio que se pueden preparar mediante granulación en seco. El granulado que contiene acetato de calcio puede mezclarse, además, con estearato de magnesio y comprimirse para dar comprimidos.

Finalmente, el documento de patente de Estados Unidos 2.371.862 divulga una formulación para un comprimido que contiene un granulado de acetato de calcio, preparándose el granulado mediante granulación en húmedo.

En vista de lo anterior, el objetivo de la presente invención se basa en proporcionar un procedimiento para preparar una composición que contiene una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte, debiendo al menos reducirse ampliamente o al menos atenuarse las desventajas indicadas anteriormente del estado de la técnica, debiendo obtenerse con el procedimiento productos reproducibles con propiedades mejoradas.

La solicitante ha demostrado ahora de un modo totalmente sorprendente que el objetivo mencionado anteriormente se puede lograr proporcionando un procedimiento según la invención mediante el que se proporcione un granulado de acetato de calcio en partículas para la preparación de la composición que se prepara mediante granulación en lecho fluidizado. En el marco del procedimiento según la invención, el granulado de acetato de calcio en partículas preparado mediante granulación en lecho fluidizado se mezcla con un componente de sal de magnesio en partículas proporcionado, dado el caso con adición de otros ingredientes o excipientes, y a continuación se procesa dando una formulación administrable, tal como un comprimido o similar. La composición o la formulación preparadas sobre esta base es particularmente adecuada para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, y presenta frente a formulaciones del estado de la técnica, tal como se ha indicado anteriormente, ventajas significativas.

En el caso de los datos de cantidades con respecto al peso relativas o porcentuales que se indican a continuación debe tenerse en cuenta que estas, en el marco del procedimiento según la invención o de la composición según la invención, se eligen de modo que en la suma de los sistemas de referencia correspondientes (por ejemplo, en la composición según la invención o en el granulado de acetato de calcio en partículas) que implican los componentes o ingredientes o aditivos o materiales o excipientes, en particular tal como se definen más adelante, se obtenga el 100 % en peso. Esto, no obstante, se entiende en sí por el experto. Además, tiene validez que el experto, con respecto al uso o en un caso particular, pueda desviarse de los datos de cantidades que se indican más adelante, sin que abandone el marco de la presente invención

Se entiende de por sí que las realizaciones o formas de realización, ventajas y similares, que a continuación para fines de evitar la repetición solo se indican en un aspecto de la invención, naturalmente tienen validez también de foma correspondiente con relación a los aspectos restantes de la invención.

Un objetivo de la presente invención, según un **primer** aspecto de la presente invención, es un procedimiento de preparación de una composición, en particular de un medicamento, para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, presentando la composición una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte. El procedimiento según la invención se caracteriza porque comprende las etapas de procedimiento siguientes:

(a) proporcionar un granulado de acetato de calcio en partículas, preparándose el granulado de acetato de calcio mediante granulación en lecho fluidizado;

(b) proporcionar un componente de sal de magnesio en partículas;

(c) preparar una mezcla del granulado de acetato de calcio proporcionado en (a) y el componente de sal de magnesio proporcionado en (b); y

(d) procesar a continuación la mezcla preparada en (c) dando una formulación administrable, preferentemente administrable peroralmente, en particular una forma farmacéutica.

La idea básica de la presente invención, por lo tanto, puede considerarse que es que en el marco del procedimiento según la invención se usa para la preparación del granulado de acetato de calcio en partículas una granulación en

lecho fluidizado.

La solicitante, pues, ha encontrado de modo totalmente sorprendente que el uso apropiado de la granulación en lecho fluidizado para proporcionar granulado de acetato de calcio en partículas, que en el marco del procedimiento según la invención se mezcla a continuación con un componente de sal de magnesio, tiene ventajas importantes.

Por lo tanto, en el marco de la presente invención se logra proporcionar un procedimiento que mejora de un modo significativo las propiedades como producto de la composición resultante. Por lo tanto, el uso apropiado de la granulación en lecho fluidizado da como resultado, en particular, que el producto final resultante en forma de la composición según la invención a base de acetato de calcio, por una parte, y carbonato de magnesio, por otra parte, presente una estabilidad, en particular una estabilidad química, mejorada de forma significativa y, con ello, una capacidad de almacenamiento o durabilidad mejorada. Como diferencia básica con respecto al estado de la técnica las composiciones preparadas a base del procedimiento según la invención no presentan según la invención ninguna tendencia a la formación de ácido acético y dióxido de carbono. La granulación en lecho fluidizado da como resultado, pues, de un modo totalmente sorprendente, que, sin pretender limitarse a esta teoría, debido a la estructura especial del granulado de acetato de calcio resultante que está relacionada con la compacidad alta del producto final, es decir, en la composición según la invención, presente una estabilidad alta, de modo que en particular se impiden o se reducen claramente las reacciones de descomposición del acetato de calcio, por una parte, y del carbonato de magnesio, por otra parte.

Se considera otra ventaja importante del procedimiento según la invención, debido al uso de la granulación en lecho fluidizado, una diferencia esencial con respecto al secado en rejilla, una buena estandarización del producto final obtenido, siendo posible por ello, una reproducibilidad sobresaliente. En este contexto, la solicitante ha encontrado de modo totalmente sorprendente que en particular el contenido de agua o la humedad residual del granulado de acetato de calcio en partículas y, con ello, también la humedad residual del producto final, puede alcanzarse y ajustarse como se define, lo que del mismo modo mejora claramente el procesamiento o compresibilidad y las propiedades de disgregación de la composición según la invención, en particular cuando esta está presente en forma de comprimidos o similares. El uso de la granulación en lecho fluidizado también da como resultado, por lo tanto, una estabilidad física mejorada del producto final obtenido.

Del mismo modo, las partículas y la distribución de partículas del granulado de acetato de calcio en partículas mediante granulación en lecho fluidizado se ajusta de modo reproducible, lo que igualmente mejora la calidad del producto final.

Debido a la granulación en lecho fluidizado se obtiene como resultado también una fluidez mejorada del granulado de acetato de calcio en partículas de por sí como también de la mezcla preparada en la etapa b) del granulado de acetato de calcio en partículas con el componente de sal de magnesio, lo que en particular es ventajoso en vista a un proceso de procesamiento técnico a escala técnica industrial.

Además, la solicitante pudo mostrar de modo totalmente sorprendente que el granulado de acetato de calcio en partículas preparado mediante granulación en lecho fluidizado o el componente de acetato de calcio, en comparación con el secado en rejilla, dispone de una densidad o una densidad aparente aumentada, de modo que en conjunto los granulados más compactos pueden proporcionarse con un alto contenido en principio activo, lo que en particular es ventajoso con respecto a la forma de administración o formulación proporcionada según la invención.

Además, es posible en el marco de la presente invención, debido a la granulación en lecho fluidizado en el procedimiento de preparación, obtener rendimientos más altos, observándose otra ventaja importante frente al secado en rejilla ocasionalmente largo y caro.

El uso de la granulación en lecho fluidizado es desde un punto de vista de técnica de producción, en particular también, a este respecto, ventajoso, ya que los procesos parciales de granulación y secado y dado el caso mezclado en un dispositivo se reúnen, de modo que las etapas parciales de la técnica de producción caras pueden evitarse. Además, la granulación en lecho fluidizado presenta la ventaja de que debido a la transferencia adecuada de calor y materia mediante convección y difusión se obtienen como resultado ventajas con respecto a un ahorro de energía como también con respecto a las propiedades del producto resultante.

En particular, la composición preparada mediante el procedimiento según la invención presenta según la invención con respecto a los componentes activos acetato de calcio, por una parte, y carbonato de magnesio, por otra parte, un perfil de liberación mejorado, lo que en particular también se atribuye a las propiedades de degradación optimizadas de la formulación preparada según la invención. En particular la composición según la invención presenta una liberación de los componentes activos retardada u homogeneizada.

En conjunto, la solicitante pudo mostrar que el uso apropiado de la granulación en lecho fluidizado para proporcionar granulado de acetato de calcio en partículas, con respecto a la preparación de una composición que contiene un componente de acetato de calcio y un componente de sal de magnesio, da como resultado ventajas técnicas de

producción importantes, que también repercuten en el producto final resultante, es decir, la composición según la invención.

5 Con respecto a la granulación en lecho fluidizado usada según la invención para proporcionar el granulado de acetato de calcio en partículas, esta es bien conocido como tal por parte del experto y puede llevarse a cabo en dispositivos conocidos en sí por el experto, tales como secadoras de lecho fluidizado, torres de pulverización en lecho fluidizado o similares. Por ejemplo, en el marco de la presente invención puede estar previsto que primeramente se forme una pasta del componente de acetato de calcio que se desea granular con agua y otros aditivos, tales como adhesivos o similares, o se agité hasta obtener una pasta, y finalmente se introduzca en un dispositivo de granulación en lecho fluidizado. Por medio de un ajuste correspondiente de la corriente volumétrica del aire de secado o de proceso, la temperatura del aire y caudal de aire o la velocidad de fluidización, se realiza después en el dispositivo de granulación en lecho fluidizado una granulación del componente de acetato de calcio, desprendiéndose en particular a base de un lecho fluidizado circulante fragmentos o partículas de la masa o pasta introducida, que es transportada por la corriente turbulenta. Los granulados se forman en la corriente turbulenta por evaporación o volatilización de agua a un contenido de humedad residual definido. El granulado resultante precipita subsiguientemente del lecho fluidizado y, en particular, sobre una rejilla dispuesta en el suelo del dispositivo, de modo que pueda retirarse del dispositivo. A continuación puede realizarse un tamizado del granulado obtenido.

20 En el marco de la presente invención puede estar previsto también que la granulación en lecho fluidizado, también cuando esto sea menos preferente, se lleve a cabo en forma de una granulación por pulverización en lecho fluidizado, introduciendo una solución o suspensión de acetato de calcio en una torre de pulverización y formándose subsiguientemente el granulado.

25 Con respecto a otra realización de granulación en lecho fluidizado o de granulados puede remitirse a Römpp Chemielexikon, 10^a edición, volumen 6, 1999, palabras claves: "*Wirbelschicht* (lecho fluidizado)" y "*Wirbelschichtverfahren* (procedimientos en lecho fluidizado)", así como a Römpp Chemielexikon, 10^a edición, volumen 2, 1997, palabra clave: "*Granulate* (granulados)", así como a la literatura asociada en cada caso.

30 En el marco del procedimiento según la invención puede estar previsto que en la etapa a) se lleve a cabo la granulación en lecho fluidizado partiendo de una solución y/o una suspensión que contiene acetato de calcio, en particular usándose para la preparación de la solución y/o la suspensión agua como disolvente y/o agente de suspensión.

35 Con respecto a la solución o suspensión usada en el marco de la granulación en lecho fluidizado, la solución o suspensión del acetato de calcio debería añadirse en una cantidad del 30 al 90 % en peso, en particular del 40 al 80 % en peso, preferentemente del 45 al 75 % en peso, con respecto a la solución y/o la suspensión y se calcula como acetato de calcio.

40 En este contexto, el acetato de calcio se usa, por ejemplo, como hidrato de acetato de calcio, considerando el contenido de humedad o agua, que puede determinarse, por ejemplo, por medio de la valoración de Kart-Fischer, conocida por el experto, al pesarlo de forma correspondiente.

45 Según la invención puede estar previsto que la solución y/o la suspensión que contiene acetato de calcio contenga agua en una cantidad del 5 al 30 % en peso, en particular del 8 al 25 % en peso, preferentemente del 10 al 20 % en peso, con respecto a la solución y/o la suspensión. Según la invención se usa preferentemente, por lo tanto, agua como disolvente o agente de suspensión.

50 Además, a la solución y/o la suspensión que contiene el acetato de calcio puede añadirse al menos un coadyuvante de procesamiento y/o de granulación, en particular al menos una sustancia que aumenta la viscosidad, preferentemente a base de proteínas, preferentemente gelatina, en particular en una cantidad del 0,1 al 3 % en peso, en particular del 0,2 al 2 % en peso, preferentemente del 0,3 al 1,5 % en peso, con respecto a la solución y/o la suspensión.

55 En este contexto puede procederse por ejemplo de modo que para la preparación del granulado de acetato de calcio se prepare en una primera etapa una solución de granulación en la que se calienta primeramente agua y a continuación la gelatina se añade con agitación al líquido caliente, disolviéndose en el mismo totalmente. A continuación puede realizarse, particularmente con agitación, la adición de acetato de calcio para obtener la solución y/o la suspensión que contiene el acetato de calcio. Con respecto a la solución y/o la suspensión que contiene acetato de calcio, esta debería presentar una consistencia adecuada para la granulación. De este modo, la solución o suspensión puede ajustarse para que sea pastosa. Siempre que esté prevista una granulación de pulverización en lecho fluidizado, la solución o suspensión que contiene acetato de calcio puede presentar también una consistencia poco viscosa o fluida.

65 Según la invención, puede estar previsto también que a la solución y/o la suspensión que contiene el acetato de calcio se añada al menos otro ingrediente, en particular del grupo de coadyuvantes de procesamiento o granulación, en particular hidratos de carbono, preferentemente almidón (de maíz) y/o sacarosa. La cantidad, a este respecto,

puede variar del 0,5 al 30 % en peso, en particular del 1 al 25 % en peso, preferentemente del 3 al 20 % en peso, con respecto a la solución y/o la suspensión.

5 La suspensión o solución obtenida puede introducirse en el dispositivo de granulación en lecho fluidizado y a continuación granularse con secado.

10 A este respecto, se puede proceder según la invención de modo que en la etapa (a) se lleve a cabo la granulación en lecho fluidizado a una temperatura de 35 a 60 °C, en particular de 45 a 50 °C. A este respecto, los datos de temperatura se refieren en particular a la temperatura de aire (turbulento) en el dispositivo de granulación en lecho fluidizado.

Además, la granulación en lecho fluidizado llevada a cabo en la etapa (a) se lleva a cabo durante un periodo de 1 a 10 horas, en particular de 2 a 8, preferentemente de 3 a 6 horas.

15 Tal como se ha indicado anteriormente, el granulado de acetato de calcio obtenido en el marco de la granulación en lecho fluidizado se ajusta a una humedad residual definida o a un contenido de agua definido. En este contexto, la solicitante ha encontrado de modo sorprendente que en vista a la estabilidad y compresibilidad de la composición según la invención puedan obtenerse resultados particularmente buenos cuando el granulado de acetato de calcio obtenido en la etapa (a) se ajusta a una humedad residual de como máximo el 3 % en peso, en particular del 0,5 al 3 % en peso, preferentemente del 1 al 3 % en peso, de modo preferente del 1,5 al 2,5 % en peso, con respecto al granulado de acetato de calcio. La determinación del contenido de humedad puede llevarse a cabo en base a una valoración de Karl-Fischer o una pérdida de secado según PharmEu.

25 El granulado de calcio obtenido en la etapa (a) puede presentar un tamaño de partícula promedio, en particular determinado como valor de D50, en el intervalo de 50 a 1.500 µm, en particular de 100 a 1.000 µm. El tamaño de partícula o distribución del tamaño de partícula puede ajustarse tamizando, clasificando, rompiendo, separando o similares, preferentemente tamizando. Del mismo modo también es posible una trituración o una desagregación de aglomerados.

30 Además, puede estar previsto según la invención que el granulado de acetato de calcio obtenido en la etapa (a) se ajuste a una densidad aparente de 0,45 g/ml a 0,7 g/ml, en particular de 0,5 g/ml a 0,6 g/ml, preferentemente al menos 0,53 g/ml.

35 Tal como se ha indicado anteriormente, el granulado de acetato de calcio usado en el marco de la presente invención y obtenido por medio de granulación en lecho fluidizado presenta frente al granulado obtenido en secado en rejilla una densidad o densidad aparente aumentada. En el marco de la presente invención los granulados de acetato de calcio son granulados compactos que presentan un contenido alto de principio activo. Aquí se encuentra una diferencia importante con el secado en rejilla, con la que en general se obtienen densidades aparentes claramente más reducidas.

40 Por lo tanto, en el marco de la presente invención está previsto que el granulado de acetato de calcio obtenido en la etapa (a) contenga el acetato de calcio en una cantidad del 5 al 99 % en peso, en particular del 40 al 95 % en peso, preferentemente del 50 al 90 % en peso, de modo preferente del 60 al 85 % en peso, con respecto al granulado de acetato de calcio y calculado como acetato de calcio.

45 Además, el granulado de acetato de calcio obtenido en la etapa (a) puede contener el acetato de calcio en una cantidad del 5 al 50 % en peso, en particular del 7 al 40 % en peso, preferentemente del 10 al 30 % en peso, con respecto al granulado de acetato de calcio y calculado como calcio.

50 Igualmente, se considera según la invención que el granulado de acetato de calcio obtenido en la etapa (a) además contiene al menos otros ingrediente, en particular del grupo de coadyuvantes de procesamiento y/o de granulación, proteínas o sus mezclas, preferentemente almidón (de maíz), sacarosa y/o gelatina.

55 En este contexto el granulado de acetato obtenido en la etapa (a) puede contener gelatina en una cantidad del 0,15 al 3,5 % en peso, en particular del 0,25 al 2,5 % en peso, preferentemente del 0,4 al 2 % en peso, y/o almidón (de maíz) en una cantidad del 1 al 30 % en peso, en particular del 5 al 25 % en peso, preferentemente del 10 al 20 % en peso, y/o sacarosa en una cantidad del 1 al 15 % en peso, en particular del 2 al 10 % en peso, en cada caso con respecto al granulado de acetato de calcio.

60 Con respecto al componente de sal de magnesio proporcionado en la etapa (b), este puede usarse en forma de un granulado de sal de magnesio. En particular, el granulado de sal de magnesio se prepara mediante granulación, en particular granulación en lecho fluidizado, preferentemente granulación por pulverización en lecho fluidizado. Básicamente, con respecto al componente de sal de magnesio pueden usarse, no obstante, todos los procedimientos de granulación habituales. Sin embargo, según la invención debería evitarse una cogranulación de acetato de calcio y del componente de sal de magnesio, en particular debido a que esta es desventajosa con respecto a la estabilidad química de la composición obtenida. Además, debido a la forma de procedimiento según la

invención, mediante la que se proporciona el acetato de calcio mediante granulación en lecho fluidizado y en una etapa separada de la anterior el componente de sal de magnesio, ambos componentes pueden mezclarse de un modo totalmente sorprendente dando una mezcla químicamente estable que también presenta con respecto a su forma de administración, en particular un comprimido, una estabilidad en almacenamiento sobresaliente evitando la formación de ácido acético y dióxido de carbono.

El componente de sal de magnesio proporcionado en la etapa (b) debería contener una sal de magnesio fisiológicamente aceptable. Preferentemente se trata a este respecto de carbonato de magnesio. Con otras palabras, se usa como sal de magnesio según la invención preferentemente carbonato de magnesio. A este respecto también puede tratarse de carbonato de magnesio básico.

El componente de sal de magnesio proporcionado en la etapa (b) debería contener la sal de magnesio, en particular el carbonato de magnesio, en una cantidad del 5 al 99 % en peso, en particular del 50 al 98 % en peso, preferentemente del 75 al 95 % en peso, con respecto al componente de sal de magnesio y calculado como sal de magnesio, en particular carbonato de magnesio. La parte restante del componente de sal de magnesio puede estar formado por, o contener, por ejemplo, almidón de maíz.

Por lo tanto, el componente de sal de magnesio proporcionado en la etapa (b) contiene la sal de magnesio, en particular carbonato de magnesio, en una cantidad del 5 al 50 % en peso, en particular del 7 al 40 % en peso, preferentemente del 10 al 30 % en peso, con respecto al componente de sal de magnesio y calculado como sal de magnesio.

Igualmente también con respecto al componente de sal de magnesio es posible la adición de otros ingredientes, en particular tal como se han definido con respecto al granulado de acetato de calcio.

Con respecto a la preparación del mezclado en la etapa (c), puede añadirse en este mezclado o a la composición resultante al menos otro ingrediente, en particular del grupo de cargas, coadyuvantes de procesamiento, lubricantes y disgregantes. A este respecto, la adición se realiza de un modo habitual en sí antes o durante el proceso de mezclado, por ejemplo por medio de un tamizado.

En este contexto la carga dado el caso añadida se selecciona del grupo de lactosa, sorbitol y sacarosa, preferentemente sacarosa. La carga puede añadirse en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso, en particular del 0,2 al 30 % en peso, preferentemente del 0,5 al 10 % en peso, con respecto a la composición.

Con respecto al lubricante dado el caso añadido puede añadirse una sal de ácido graso (por ejemplo, un estearato preferentemente vegetal, en particular estearato de magnesio). El lubricante puede añadirse en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso, en particular del 0,2 al 30 % en peso, preferentemente del 0,5 al 10 % en peso, con respecto a la composición.

Con respecto al disgregante, que se denomina también con su sinónimo acelerador de la disgregación, este puede seleccionarse del grupo del almidón, celulosa, en particular celulosa microcristalina, y polivinilpirrolidona, preferentemente croscarmelosa de sodio. El disgregante puede añadirse en una cantidad del 0,2 al 20 % en peso, en particular del 0,5 al 15 % en peso, preferentemente del 1 al 10 % en peso, con respecto a la composición. El acelerador de la disgregación provoca una disolución mejor o controlada de la formulación en su administración, en particular en el estómago del paciente. La disgregación mejorada de la formulación causa, a este respecto, igualmente, una mejora u homogeneización en la liberación del principio activo. En el caso del disgregante croscarmelosa de sodio se trata particularmente de una goma de celulosa modificada que, por ejemplo, se puede obtener con la denominación comercial Ac-di-Sol®.

Además, puede estar previsto que se añada a la mezcla y/o a la composición en la etapa (c) al menos otro ingrediente, en particular del grupo de agentes de ajuste del pH, sustancias tamponadoras de pH, deslizantes, colorantes, aromatizantes y saborizantes, correctores del sabor, estabilizantes, conservantes, agentes de control de consistencia, espesantes y sus mezclas. Ingredientes de este tipo son conocidos para el experto, de modo que con respecto a los mismos no son necesarias indicaciones adicionales.

En la etapa (c) debería llevarse a cabo un mezclado al menos esencialmente homogéneo de los componentes, es decir, del componente acetato de calcio, por un lado, y del componente sal de magnesio, por otra parte, así como, dado el caso, de los otros componentes, para obtener la composición según la invención. El mezclado puede llevarse a cabo de un modo habitual en sí, por ejemplo en un recipiente de mezcla.

La mezcla o composición obtenida en el marco del procedimiento según la invención se caracteriza según la invención porque presenta un alto contenido en principios activos.

De este modo, la mezcla y/o la composición obtenida en la etapa (c) contiene el acetato de calcio en una cantidad del 5 al 30 % en peso, en particular del 6 al 25 % en peso, preferentemente del 8 al 20 % en peso, con respecto a la mezcla y/o la composición y calculada como calcio.

5 Con respecto al magnesio, la mezcla y/o la composición obtenida en la etapa (c) contiene la sal de magnesio, en particular carbonato de magnesio, en una cantidad del 1 al 20 % en peso, en particular del 2 al 15 % en peso, preferentemente del 3 al 10 % en peso, preferentemente del 4 al 8 % en peso, con respecto a la mezcla y/o la composición y calculada como magnesio.

10 En el marco de la presente invención, se ha comprobado, en particular con respecto a la estabilidad según la invención de la composición preparada mediante el procedimiento según la invención, así como con respecto a su eficacia para el tratamiento de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, que es particularmente ventajoso, que la mezcla y/o la composición obtenida en la etapa (c) presente una proporción acetato de calcio/sal de magnesio, en particular una proporción acetato de calcio/carbonato de magnesio, calculada como calcio, por una parte, y magnesio, por la otra, en el intervalo de 10 : 1 a 1 : 5, en particular 5 : 1 a 1 : 2 , preferentemente de 4 : 1 a 1 : 1, de modo preferente de 2,5 : 1 a 1,2 : 1.

15 Igualmente, según la invención, puede estar previsto que la composición que puede obtenerse en el marco del procedimiento según la invención presente según la invención al menos un excipiente o vehículo. Este puede ser componente del granulado de acetato de calcio preparado en la etapa (a) y/o del componente de sal de magnesio proporcionado en la etapa (b). Igualmente también puede añadirse al excipiente o vehículo por separado, es decir, añadirse a la composición como tal.

20 Para la preparación de la formulación administrable puede estar previsto en la etapa (d) del procedimiento según la invención que se realice un procesamiento de la mezcla y/o de la composición dando cápsulas, comprimidos, en particular comprimidos recubiertos o grageas, granulados administrables o similares, en particular pudiendo realizarse el procesamiento por compresión. Por ejemplo, la preparación de comprimidos se realiza usando una prensa rotativa.

25 Con respecto también a la formulación administrable, la formulación o forma farmacéutica obtenida en la etapa (b) presenta una masa de 100 a 2.000 mg, en particular de 250 a 1.750 mg, preferentemente de 500 a 1.500, preferentemente de 700 a 1.200 mg. De modo particularmente preferente la formulación administrable puede presentar una masa de aproximadamente 900 mg. Los valores anteriores se refieren, por lo tanto, a la unidad de administración o dosificación, por ejemplo en forma de un comprimido.

30 La formulación administrable obtenida en la etapa (d), en particular la unidad de administración preparada, por ejemplo en forma de un comprimido, puede presentar el acetato de calcio en una cantidad de 50 a 200 mg, en particular de 75 a 150 mg, preferentemente de 90 a 120 mg, de modo preferente aproximadamente 110 mg, calculado como calcio.

35 En este contexto, la formulación administrable obtenida en la etapa (d), en particular la unidad de administración o dosificación preparada, por ejemplo en forma de un comprimido, presenta la sal de magnesio, en particular el carbonato de magnesio, en una cantidad de 20 a 100 mg, en particular de 30 a 80 mg, preferentemente de 40 a 70 mg, de modo preferente aproximadamente 60 mg, calculado como magnesio.

40 En el marco de la presente invención puede preverse también que se provea a la formulación obtenida en la etapa (d) de un recubrimiento preferentemente soluble en jugos gástricos. Este puede realizarse de forma conocida en sí por el experto mediante recubrimiento o barnizado. En este contexto puede aplicarse por ejemplo un recubrimiento que contenga aceite de ricino e hidroxipropilmetilcelulosa.

45 Otro objeto de la presente invención, según un **segundo** aspecto de la presente invención, es una composición, en particular un medicamento, para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, presentando la composición una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte. La composición según la invención se caracteriza porque la composición puede obtenerse mediante el procedimiento descrito o definido.

50 Además, la presente invención se refiere, según un **tercer** aspecto de la presente invención, a una composición, en particular un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, presentando la composición, en cada caso cantidades eficaces, en particular farmacéuticamente eficaces y junto con al menos un excipiente, una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte. La composición según la invención se caracteriza, según este aspecto, porque el acetato de calcio se usa en forma de un granulado preparado mediante granulación en lecho fluidizado.

55 La composición según la invención según el segundo y tercer aspecto de la presente invención presenta, tal como se ha indicado anteriormente para el primer aspecto de la presente invención, una estabilidad química alta, lo que conduce a unas propiedades de almacenamiento sobresalientes. A este respecto, se consigue en el marco de la presente invención, debido al uso de acetato de calcio en forma de un granulado de acetato de calcio preparado

mediante una granulación en lecho fluidizado, coordinar entre sí los componentes de principios activos acetato de calcio, por un parte, y carbonato de magnesio, por otra parte, de modo óptimo, lo que en conjunto también conduce a una eficacia de actividad aumentada de la composición según la invención con respecto a las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, en particular con respecto al tratamiento de hiperfosfatemia e hipercalcemia relacionada con los mismos..

La composición según la invención puede contener el acetato de calcio en una cantidad del 5 al 30 % en peso, en particular del 6 al 25 % en peso, preferentemente del 8 al 20 % en peso, con respecto a la composición y calculada como calcio.

Además, está previsto que la formulación según la invención presenta el acetato de calcio por unidad de administración, en particular en forma de un comprimido, o por comprimido, en una cantidad de 50 a 200 mg, en particular de 75 a 150 mg, preferentemente de 90 a 120 mg, de modo preferente aproximadamente 110 mg, calculado como calcio.

La sal de magnesio debería ser una sal de magnesio fisiológicamente aceptable, siendo particularmente ventajoso el uso de carbonato de magnesio.

La composición según la invención puede contener la sal de magnesio, en particular carbonato de magnesio, en una cantidad del 1 al 20 % en peso, en particular del 2 al 15 % en peso, preferentemente del 3 al 10 % en peso, de modo preferente del 4 al 8 % en peso, con respecto a la sal de magnesio, en particular carbonato de magnesio, y calculada como magnesio.

A este respecto, la composición presenta por unidad de administración, en particular en forma de un comprimido, o por comprimido, la sal de magnesio, en particular el carbonato de magnesio, en una cantidad de 20 a 100 mg, en particular de 30 a 80 mg, preferentemente de 40 a 70 mg, de modo preferente aproximadamente 60 mg, calculado como magnesio.

Igualmente, es particularmente ventajoso cuando la composición según la invención presenta una proporción acetato de calcio/sal de magnesio, en particular una proporción acetato de calcio/carbonato de magnesio, calculada como calcio, por una parte, y magnesio, por otra parte, en el intervalo de 10 : 1 a 1 : 5, en particular de 5 : 1 a 1 : 2 , preferentemente de 4 : 1 a 1 : 1, de modo preferente de 2,5 : 1 a 1,2 : 1.

La composición según la invención puede presentar la menos otro ingrediente, en particular del grupo de cargas, coadyuvantes de procesamiento, lubricantes y disgregantes.

Por ejemplo, la carga se selecciona del grupo de lactosa, sorbitol y sacarosa, preferentemente sacarosa. La carga puede estar presente en la composición en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso, en particular del 0,2 al 30 % en peso, preferentemente del 0,5 al 10 % en peso, con respecto a la composición.

El lubricante puede añadirse, por ejemplo, como sal de ácido graso (por ejemplo, como estearato preferentemente vegetal, en particular estearato de magnesio). El lubricante puede estar presente en la composición en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso, en particular del 0,2 al 30 % en peso, preferentemente del 0,5 al 10 % en peso, con respecto a la composición.

Con respecto al disgregante, este puede seleccionarse del grupo de almidón, celulosa, en particular celulosa microcristalina, y polivinilpirrolidona, preferentemente croscarmelosa de sodio. El disgregante puede estar presente en la composición en una cantidad del 0,2 al 20 % en peso, en particular del 0,5 al 15 % en peso, preferentemente del 1 al 10 % en peso, con respecto a la composición.

La composición puede presentar además al menos otro ingrediente, en particular del grupo de los agentes de ajuste de pH, sustancias tamponadoras del pH, deslizantes, colorantes, aromatizantes y saborizantes, correctores del sabor, estabilizantes, conservantes, agentes de control de consistencia, espesantes y sus mezclas. Además, la composición puede contener excipientes o vehículos habituales.

Según la invención puede estar previsto comprimir la composición. De este modo puede obtenerse particularmente una formulación o forma farmacéutica lista para la administración, tal cfomo se describe posteriormente.

Por lo tanto, la composición según la invención en forma de una formulación administrable, preferentemente una formulación administrable por vía peroral, en particular una forma farmacéutica, en particular pudiendo presentar la formulación una masa de 100 a 2.000 mg, particularmente de 250 a 1.750 mg, preferentemente de 500 a 1.500, de modo particularmente preferente de 700 a 1.200 mg, y/o particularmente pudiendo estar prevista la formulación de un recubrimiento preferentemente soluble en los jugos gástricos.

La composición puede estar presente en forma de granulados administrables, cápsulas, comprimidos, en particular comprimidos recubiertos o grageas o similares.

Para otros datos relacionados con el segundo y tercer aspecto de la presente invención puede remitirse a las realizaciones de los otros aspectos de la presente invención, que tiene validez de forma correspondiente para la composición según la invención.

5 Además, la presente invención, según un **cuarto** aspecto de la presente invención, se refiere a la composición, en particular al medicamento, tal como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéuticos de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, en particular hiperfosfatemia y/o hipercalcemia.

10 Además, la presente invención, según un **quinto** aspecto de la presente invención, se refiere al uso de una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte, para preparar una composición, en particular un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia. El uso según la invención de la combinación mencionada anteriormente **está caracterizada porque**
 15 el acetato de calcio se usa en forma de un granulado de acetato de calcio preparado mediante granulación en lecho fluidizado.

El uso según la invención de la combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte, puede realizarse en particular para el tratamiento de pacientes de diálisis y/o pacientes de diabetes. Debido a la concepción según la invención se logra una eficacia buena con respecto a una reducción de la hiperfosfatemia o hipercalcemia.

Para datos adicionales relacionados puede remitirse a las realizaciones de otros aspectos de la presente invención, que tienen validez para el uso según la invención según el aspecto cuarto y el aspecto quinto de la presente invención.

La presente invención también se refiere, según un **sexto** aspecto de la presente invención, un procedimiento de preparación de acetato de calcio en partículas, estando caracterizado el procedimiento según la invención porque el acetato de calcio se prepara en forma de granulado de acetato de calcio mediante granulación en lecho fluidizado.

Según un **séptimo** aspecto de la presente invención, la presente invención se refiere a acetato de calcio en partículas que se puede obtener en forma de granulado de acetato de calcio mediante granulación en lecho fluidizado.

35 El acetato de calcio en partículas en forma de granulado de acetato de calcio según la invención puede contener también al menos otro ingrediente, en particular tal como se ha definido anteriormente.

En este contexto el ingrediente puede seleccionarse del grupo de coadyuvantes de procesamiento y/o granulación, en particular hidratos de carbono, proteínas o sus mezclas, preferentemente almidón (de maíz), sacarosa y/o gelatina. Además pueden añadirse al granulado de acetato de calcio excipientes o vehículos.

Finalmente, según un **octavo** aspecto de la presente invención, la presente invención se refiere a una medicamento, en particular para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia. El medicamento según la invención contiene un acetato de calcio en partículas definido como anteriormente junto con al menos un excipiente.

Para otros datos relacionados puede remitirse a las realizaciones anteriores a los otros aspectos de la presente invención, que tienen validez para el aspecto séptimo y octavo de la presente invención.

Ejemplos de realización:

1. Composición A (según la invención):

55 Una composición que contiene una combinación de acetato y sal de magnesio según la invención se preparó a base del procedimiento según la invención usando la granulación en lecho fluidizado para proporcionar el granulado de acetato de calcio. La tabla siguiente muestra los componentes o ingredientes de la composición según la invención:

Ingredientes	Cantidad en mg por comprimido
<i>Granulado de principios activos I:</i>	
Hidrato de acetato de calcio*	457,89
Almidón de maíz	86,01
Sacarosa (azúcar en polvo)	39,99
Gelatina	5

(continuación)

<i>Principio activo II:</i>	
Carbonato de magnesio (magnesio Destab (90 %)**	261,1
<i>Coadyuvantes:</i>	
Croscarmelosa de sodio (Ac-di-Sol®)	30
Sacarosa (azúcar en polvo)	10
<i>Lubricante:</i>	
Estearato de magnesio (vegetal)	10
<i>Peso/comprimido:</i>	
Aprox. 900	
*) Se consideró una humedad del 5 % de agua al pesar el acetato de calcio.	
**) Se consideró un contenido del 90 % de carbonato de magnesio.	

5 Para preparar la composición según la invención se preparó en una primera etapa una solución de granulación, disolviéndose la gelatina en agua calentada. A este respecto, se añadió 1 parte en peso de gelatina a 24 partes en peso de agua.

10 El hidrato de acetato de calcio, el almidón de maíz y la sacarosa se mezclaron en un mezclador farmacéutico de forma homogénea, y a continuación se añadió la mezcla homogénea a la solución de granulación y se procesó o disolvió con agitación. Se obtuvo como resultado una pasta con consistencia poco fluida que se suministró a continuación a un dispositivo de granulación en lecho fluidizado. El tiempo de granulación es de 10 min, secándose el granulado de principios activos en el lecho fluidizado hasta una humedad residual de aproximadamente el 2 % en peso.

15 Después del secado se introdujeron a través de un tamiz los granulados de principios activos que contienen acetato de calcio, así como el carbonato de magnesio y la croscarmelosa de sodio. A continuación se mezcló durante aproximadamente 15 min en un recipiente de tablonés.

20 Antes de la compresión de la composición se introdujeron a través de un tamiz la sacarosa y el estearato de magnesio y se mezcló de nuevo durante aproximadamente 5 min.

La formación de comprimidos se realizó mediante compresión de la composición, presentando los comprimidos resultantes un peso comprimido de aproximadamente 900 mg en una forma de aproximadamente 7,5 x 21,5 mm oblonga con ranuras.

25 Después de realizar la formación de comprimidos se equiparon las piezas prensadas con un recubrimiento mediante barnizado. A este respecto, se seleccionó un recubrimiento que presentaba 63 partes en peso de agua, 0,9 partes en peso de aceite de ricino y 5,1 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa. Para preparar la solución de recubrimiento se calentó primeramente el agua purificada a aproximadamente 90 °C (80 °C a 100 °C) y el aceite de ricino se disolvió o se emulsionó en la misma. La solución se enfrió a una temperatura inferior a aproximadamente 30 30 50 °C. A continuación se disolvió la hidroxipropilmetilcelulosa en la mezcla enfriada.

La solución homogénea obtenida de este modo se transfirió a un dispositivo de recubrimiento para el recubrimiento o aplicación de película de la pieza prensada.

35 En la aplicación de película o recubrimiento se ajustó el aire de entrada y de salida de modo que la temperatura del producto fuera de aproximadamente 35 °C a 40 °C. Para optimizar el proceso se ajustó la temperatura del producto por necesidad en el intervalo de 30 °C a 50 °C.

40 Al comienzo de la aplicación de película o recubrimiento la velocidad de giro es de 2 a 4 rpm. Esta se ajusta de forma óptima después de un corto periodo de tiempo en el intervalo de 3 a 7 rpm. Para optimizar el proceso se ajustó por exigencia la velocidad de giro en el intervalo de 2 a 10 rpm.

45 Se obtienen como resultado piezas prensadas recubiertas en forma de comprimidos recubiertos, presentando el recubrimiento un peso de aproximadamente 20 mg por comprimido recubierto. Se obtienen como resultado, por lo tanto, comprimidos recubiertos con un peso total de aproximadamente 920 mg.

Los comprimidos recubiertos obtenidos de este modo pueden confeccionarse con la composición según la invención de un modo en sí habitual.

50 2. Composición comparativa B (no según la invención):

De un modo análogo se preparó una composición no según la invención, habiéndose preparado el componente de acetato de calcio de un modo habitual usando secado en rejilla.

3. Comparación de las composiciones y ensayos de uso:

5

a) Mientras que los granulados de acetato de calcio para la composición A según la invención presentan una densidad aparente de 0,6 g/ml, los granulados correspondientes de la composición B no según la invención a base de un secado en rejilla poseen una densidad aparente de solo 0,5 g/ml. Los granulados de acetato de calcio usados para la composición A según la invención fueron, por lo tanto, claramente más compactos que los mismos para la composición B no según la invención.

10

b) En base a un ensayo de envejecimiento estandarizado, se analizó la estabilidad a largo plazo o la estabilidad en almacenamiento de las composiciones A y B. A este respecto, se almacenaron en cada caso 10 comprimidos recubiertos de la composición A según la invención y de la composición B no según la invención en condiciones de envejecimiento aceleradas al 65 % de humedad relativa del aire y una temperatura ambiente de 80 °C durante un periodo de tiempo de dos meses. Después de un mes y después de dos meses se determinó el contenido de acetato de calcio en la composición correspondiente en comparación con el contenido de acetato de calcio al comienzo del ensayo (100 % a $t = 0$). Mientras que en el caso de la composición A según la invención el contenido de acetato de calcio después de un mes fue del 99,5 % y después de dos meses del 98,7 % se observó con respecto a la composición no según la invención una descomposición clara con respecto al acetato de calcio: Así, después de un mes se determinó un contenido de acetato de calcio del 90,1 % y después de dos meses de solo el 82,3 %. Además, con respecto a la composición B no según la invención se comprobó después de finalizar el ensayo un claro olor a vinagre. La composición A según la invención, en la que se usó granulado de acetate de calico obtenido mediante granulación en lecho fluidizado, presenta, por lo tanto, frente a la composición B no según la invención, en la que se usó el componente de acetato de calcio a base de un secado en rejilla, una estabilidad química claramente mejorada y, con ello, una durabilidad y capacidad de almacenamiento prolongadas.

15

20

25

c) Finalmente, se llevó a cabo, con respecto a la composición A según la invención y la composición B no según la invención un ensayo de liberación para determinar la liberación de acetato de calcio a partir de la composición correspondiente. A este respecto, se disolvieron con agitación en cada caso un comprimido recubierto a base de la composición A según la invención y un comprimido recubierto B no según la invención en ácido clorhídrico 0,1 N y se determinó fotométricamente la liberación de acetato de calcio en cada caso. La realización del ensayo se repitió en cada caso cinco veces. La composición A según la invención presentó, frente a la composición B no según la invención una liberación controlada y homogénea del componente de principios activos, siendo el proceso de liberación casi lineal. Además, el periodo de liberación, con respecto a la composición B no según la invención, se prolongó en aproximadamente el 50 %. La composición según la invención presentó, por lo tanto, frente al estado de la técnica, también un comportamiento de liberación de los componentes de principios activos claramente mejorado.

30

35

Los experimentos y comparaciones descritas anteriormente muestran en conjunto las propiedades sobresalientes de la composición según la invención frente al estado de la técnica, disponiendo la composición según la invención tanto de una estabilidad en almacenamiento o una resistencia al envejecimiento más alta como también de un perfil de liberación de los componentes de principios activos mejorado.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de preparación de una composición, en particular de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, presentando la composición una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte, **caracterizado porque** el procedimiento comprende las etapas siguientes:
- 10 (a) proporcionar un granulado de acetato de calcio en partículas, preparándose el granulado de acetato de calcio mediante granulación en lecho fluidizado;
- (b) proporcionar un componente de sal de magnesio en partículas;
- (c) preparar una mezcla del granulado de acetato de calcio proporcionado en (a) y del componente de sal de magnesio proporcionado en (b); y
- 15 (d) procesar a continuación la mezcla preparada en (c) dando una formulación administrable, preferentemente administrable peroralmente, en particular una forma farmacéutica.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la etapa (a) se lleva a cabo la granulación en lecho fluidizado partiendo de una solución y/o una suspensión que contiene el acetato de calcio, en particular usándose para la preparación de la solución y/o de la suspensión agua como disolvente y/o agente de suspensión, en particular añadiéndose a la solución y/o la suspensión el acetato de calcio en una cantidad del 30 al 90 % en peso, en particular del 40 al 80 % en peso, preferentemente del 45 al 75 % en peso, con respecto a la solución y/o la suspensión y calculada como acetato de calcio, y/o particularmente conteniendo la solución y/o la suspensión que contiene el acetato de calcio el agua en una cantidad del 5 al 30 % en peso, en particular del 8 al 25 % en peso, preferentemente del 10 al 20 % en peso, con respecto a la solución y/o la suspensión.
- 25 3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado porque** a la solución y/o la suspensión que contiene el acetato de calcio se añade al menos un coadyuvante de procesamiento y/o de granulación, en particular al menos una sustancia que aumenta la viscosidad, preferentemente a base de proteínas, preferentemente gelatina, en particular en una cantidad del 0,1 al 3 % en peso, particularmente del 0,2 al 2 % en peso, preferentemente del 0,3 al 1,5 % en peso, con respecto a la solución y/o la suspensión, en particular añadiéndose a la solución y/o la suspensión que contiene el acetato de calcio al menos otro ingrediente, en particular del grupo de los coadyuvantes de procesamiento y/o de granulación, en particular hidratos de carbono, preferentemente almidón (de maíz) y/o sacarosa, en particular en una cantidad del 0,5 al 30 % en peso, en particular del 1 al 25 % en peso, preferentemente del 3 al 20 % en peso, con respecto a la solución y/o la suspensión.
- 30 4. Composición, en particular medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, presentando la composición una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte, **caracterizada porque** la composición se puede obtener mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes.
- 35 5. Composición, en particular medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, presentando la composición, en cantidades en cada caso eficaces, en particular farmacéuticamente eficaces y junto con al menos un excipiente, una combinación de acetato de calcio, por una parte, y sal de magnesio, por otra parte, **caracterizada porque** el acetato de calcio se usa en forma de un granulado de acetato de calcio preparado mediante granulación en lecho fluidizado.
- 40 6. Composición según la reivindicación 4 o 5, **caracterizada porque** la composición contiene el acetato de calcio en una cantidad del 5 al 30 % en peso, en particular del 6 al 25 % en peso, preferentemente del 8 al 20 % en peso, con respecto a la composición y calculada como calcio, y/o porque la composición presenta el acetato de calcio por unidad de administración, en particular por comprimido, en una cantidad de 50 a 200 mg, en particular de 75 a 150 mg, preferentemente de 90 a 120 mg, de forma preferente de aproximadamente 110 mg, calculada como calcio.
- 45 7. Composición según una de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizada porque** la sal de magnesio es una sal de magnesio fisiológicamente tolerable, preferentemente carbonato de magnesio, y/o porque la composición contiene la sal de magnesio, en particular carbonato de magnesio, en una cantidad del 1 al 20 % en peso, en particular del 2 al 15 % en peso, preferentemente del 3 al 10 % en peso, de modo preferente del 4 al 8 % en peso, con respecto a la composición y calculada como magnesio, y/o porque la composición presenta la sal de magnesio, en particular carbonato de magnesio, por unidad de administración, en particular por comprimido, en una cantidad de 20 a 100 mg, en particular de 30 a 80 mg, preferentemente de 40 a 70 mg, de forma preferente aproximadamente 60 mg, calculada como magnesio.
- 50 8. Composición según una de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizada porque** la composición presenta una proporción acetato de calcio/sal de magnesio, en particular una proporción acetato de calcio/carbonato de magnesio, calculada como calcio por una parte y magnesio por otra parte, en el intervalo de 10 : 1 a 1 : 5, en particular de 5 : 1
- 55
- 60
- 65

a 1 : 2 , preferentemente de 4 : 1 a 1 : 1, de modo preferente de 2,5 : 1 a 1,2 : 1.

- 5 **9.** Composición según una de las reivindicaciones 4 a 8, **caracterizada porque** la composición presenta al menos otro ingrediente, en particular del grupo de las cargas, coadyuvantes de procesamiento, lubricantes y disgregantes, en particular seleccionándose la carga del grupo de lactosa, sorbitol y sacarosa, preferentemente sacarosa, y/o en particular estando presente la carga en la composición en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso, en particular del 0,2 al 30 % en peso, preferentemente del 0,5 al 10 % en peso, con respecto a la composición y/o en particular añadiéndose como lubricante una sal de ácido graso y/o porque el lubricante está presente en la composición en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso, en particular del 0,2 al 30 % en peso, preferentemente del 0,5 al 10 % en peso, con respecto a la composición y/o en particular seleccionándose el disgregante del grupo de almidón, celulosa, en particular celulosa microcristalina, y polivinilpirrolidona, preferentemente croscarmelosa de sodio, y/o en particular estando presente el disgregante en la composición en una cantidad del 0,2 al 20 % en peso, en particular del 0,5 al 15 % en peso, preferentemente del 1 al 10 % en peso, con respecto a la composición.
- 15 **10.** Composición, en particular medicamento, según una de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, en particular hiperfosfatemia y/o hipercalcemia.
- 20 **11.** Uso de una combinación de acetato de calcio, por un parte, y sal de magnesio, por otra parte, para la preparación de una composición, en particular un medicamento para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos asociados con disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, en particular hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, **caracterizado porque** el acetato de calcio se usa en forma de un granulado de acetato de calcio preparado mediante granulación en lecho fluidizado.
- 25 **12.** Procedimiento de preparación de acetato de calcio en partículas, **caracterizado porque** el acetato de calcio se prepara en forma de granulado de acetato de calcio mediante granulación en lecho fluidizado.
- 30 **13.** Acetato de calcio en partículas que puede obtenerse en forma de granulado de acetato de calcio mediante granulación en lecho fluidizado.
- 35 **14.** Acetato de calcio en partículas según la reivindicación 13 que contiene además al menos otro ingrediente, en particular seleccionándose el ingrediente del grupo de coadyuvantes de procesamiento y/o de granulación, en particular hidratos de carbono, proteínas o sus mezclas, preferentemente almidón (de maíz), sacarosa y/o gelatina.
- 15.** Medicamento, en particular para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y/o trastornos acompañados de disfunciones renales, en particular insuficiencia renal, tales como hiperfosfatemia y/o hipercalcemia, que contiene acetato de calcio en partículas según una de las reivindicaciones 13 o 14 junto con al menos un excipiente.