

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 866**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2015 PCT/EP2015/000791**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15165571**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2015 E 15715682 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3154512**

54 Título: **Formulaciones orales sólidas que comprenden dispersiones fundidas sólidas de ácidos orgánicos en xilitol**

30 Prioridad:

**01.05.2014 EP 14166788**

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

**24.03.2020**

73 Titular/es:

**HERMES ARZNEIMITTEL GMBH (100.0%)  
Georg-Kalb-Str. 5-8  
82049 Pullach, DE**

72 Inventor/es:

**BARTHOLOMÄUS, JOHANNES;  
DANDL, KLAUS;  
SCHWEITZER, THOMAS y  
HÖBART, HANS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 749 866 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**

Formulaciones orales sólidas que comprenden dispersiones fundidas sólidas de ácidos orgánicos en xilitol

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al campo de la industria farmacéutica y hace referencia a formulaciones de fármacos, su fabricación y su uso.

**Antecedentes de la invención**

10 Para garantizar el cumplimiento y la aceptación del paciente, las composiciones farmacéuticas sólidas administradas por vía oral generalmente deben tragarse fácilmente y no deben tener un sabor amargo u otras propiedades organolépticas indeseables tales como una sensación desagradable en la boca. Esto es particularmente importante para las composiciones farmacéuticas formuladas en formas farmacéuticas orales sólidas, tales como gránulos orales, comprimidos masticables o dispersables, que están destinados a ser tomados por el paciente sin el uso de agua u otros líquidos como ayuda para tragar. Estos dependen más bien de la acción de la saliva del paciente para disolver, disgregar o al menos humedecer lo suficiente los componentes secos de la composición para tragar.

15 Se pueden incorporar agentes inductores de la salivación para facilitar tales procesos, y son importantes especialmente en los casos en que la composición farmacéutica sólida está destinada para su uso en el tratamiento de grupos de pacientes con salivación reducida o alterada o cuando, por necesidad, las cantidades de la forma farmacéutica son grandes.

20 Por ejemplo, la solicitud de patente WO 2012/048846 describe composiciones farmacéuticas en forma de gránulos verticales o comprimidos masticables que comprenden sales de calcio (p. ej., acetato de calcio) y sales de magnesio (p. ej., carbonato de magnesio) como ingredientes activos de unión a fosfato que pueden tomar los pacientes con insuficiencia renal. insuficiencia sin necesidad de líquido o agua adicional. Estos incorporan, con fines de inducción de salivación y enmascaramiento del sabor, un agente efervescente, es decir, un carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo en combinación con un ácido orgánico o una sal de ácido orgánico. La espuma y el dióxido de carbono que se generan a partir de la reacción ácido-base que tiene lugar en la boca entre los componentes efervescentes se describe para estimular la salivación y proporcionar una sensación agradable y fresca en la boca. El agente efervescente se prepara por métodos convencionales en la técnica, tal como granulando el carbonato y el ácido y secando los gránulos.

30 En vista del almacenamiento a largo plazo, una desventaja de incorporar el efervescente como tal es que el componente ácido orgánico reaccionará con ingredientes activos básicos o con otros componentes de formulación de naturaleza básica a lo largo del tiempo, y particularmente en presencia de humedad. En el documento WO 2012/048846 se menciona que un buen secado es esencial como parte del proceso para preparar gránulos del agente efervescente. Una pérdida prematura del efecto y cambios en las propiedades físicas tanto del ácido orgánico, que inherentemente también puede ser eficaz para inducir la salivación, como de su compañero de reacción (en este caso posiblemente también el API) no es deseable.

35 Por lo tanto, es deseable mantener un ambiente separado entre el ácido orgánico y un ingrediente activo básico o sensible al ácido cuando se contempla la formulación conjunta de tales componentes. La separación de componentes incompatibles por barreras físicas tales como comprimidos o capas de recubrimiento es generalmente conocida en la técnica. Sin embargo, se requieren consideraciones adicionales, tal como con respecto a la disolución del componente que está recubierto; estos pueden interferir negativamente, es decir, retardar la liberación.

40 La patente europea EP0415326B1 describe composiciones 'espumantes' (es decir, efervescentes) que comprenden una sal de carbonato, como el carbonato de calcio y un ácido orgánico cuya superficie cristalina está recubierta de azúcar. El recubrimiento del ácido orgánico se realiza para evitar la efervescencia prematura, es decir, reacción del ácido con el componente de carbonato, y bajo la premisa de que debido a su solubilidad en agua, el recubrimiento de azúcar no retrasaría significativamente la disolución del ácido orgánico. La patente europea EP0415326B1 da a conocer el recubrimiento de la superficie cristalina del ácido orgánico mediante un proceso de humectación por pulverización de las superficies cristalinas con agua seguido de la carga del aparato/pulverización con un azúcar (p. ej., sacarosa o lactosa), utilizando equipos tal como un aparato de recubrimiento centrífugo con lecho fluidizado.

50 Sin embargo, una desventaja de dicho proceso de recubrimiento es que la distribución del azúcar sobre la superficie del ácido puede no ser uniforme, de modo que toda la superficie de cristal ácido disponible quede completamente cubierta por una película o partícula de azúcar. El recubrimiento parcial o incompleto puede hacer que el núcleo de cristal ácido de tales partículas sea vulnerable a la exposición a los componentes básicos de la composición, y puede facilitar la erosión del recubrimiento de azúcar por la humedad. También se requieren etapas de procesamiento adicionales, tal como secado para eliminar la humedad residual, ya que está involucrado el humedecimiento de las partículas de ácido orgánico con agua. Se menciona en la patente que el procedimiento de humectación mediante pulverización de agua y pulverización de azúcar puede repetirse necesariamente (aumentando así los tiempos de procesamiento requeridos) hasta que se recubre una cantidad deseada de azúcar sobre los cristales de ácido orgánico.

Los ejemplos específicos en la patente europea EP0415326B1 solo mencionan el ácido cítrico y el ácido tartárico como los ácidos orgánicos; utilizándose los azúcares lactosa y sacarosa para el recubrimiento. La formulación de tales ácidos orgánicos también se describe solo en el contexto de composiciones que contienen sales de calcio. No se proporciona ninguna enseñanza con respecto a la formulación conjunta con combinaciones terapéuticamente activas de una sal de magnesio con una sal de calcio.

Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar métodos mejorados para superar las limitaciones y desventajas de los métodos de la técnica anterior para la formulación conjunta de ácido orgánico con ingredientes activos básicos, y que permite la disolución rápida del ácido orgánico dentro de la boca de un paciente directamente después de la administración oral. Un objeto adicional de la invención es proporcionar formulaciones mejoradas de ácidos orgánicos que sean compatibles con compuestos básicos, y métodos para preparar tales formulaciones. Otro objeto de la invención es proporcionar una selección de ácidos orgánicos adecuados que no comprometan la unión a fosfato mediante sales de calcio y/o magnesio, así como un método de prueba de unión a fosfato in vitro para la selección de ácidos orgánicos adecuados.

Estos y otros objetos que quedarán claros sobre la base de la descripción y las reivindicaciones se consiguen mediante la materia objeto como se define en las reivindicaciones independientes a continuación, con realizaciones particulares esbozadas en las reivindicaciones dependientes.

### **Compendio de la invención**

En un primer aspecto, la invención proporciona un método para preparar una composición sólida que comprende un ácido orgánico, comprendiendo el método una etapa de dispersar el ácido orgánico en xilitol fundido tal como para formar una mezcla, y posteriormente permitir que la mezcla solidifique, en donde el ácido orgánico se proporciona en forma de polvo. El ácido orgánico se selecciona preferiblemente de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico y ácido ascórbico. En una realización particular, el ácido orgánico es ácido fumárico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición sólida que se puede obtener mediante el método que comprende una etapa de dispersar un ácido orgánico en xilitol fundido tal como para formar una mezcla, y posteriormente permitir que la mezcla solidifique, en donde el ácido orgánico se proporciona en forma de polvo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una dispersión sólida de un ácido orgánico en xilitol, en donde el ácido orgánico se selecciona de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico y ácido ascórbico. En una de las realizaciones preferidas, el ácido orgánico es ácido fumárico. La dispersión sólida está opcionalmente en forma de unidades múltiples.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende al menos un ingrediente terapéuticamente activo seleccionado de una sal de calcio o magnesio o una combinación de las mismas, y un ácido orgánico proporcionado en forma de una dispersión sólida en xilitol seleccionado de ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico y cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto más, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende al menos un ingrediente terapéuticamente activo seleccionado de una sal de calcio o magnesio o una combinación de las mismas, y una composición sólida de un ácido orgánico en xilitol fundido obtenible por el método del primer aspecto de la invención o una dispersión sólida de un ácido orgánico en xilitol, en donde el ácido orgánico se selecciona de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico y ácido ascórbico. Otros aspectos y realizaciones de la invención quedarán claros sobre la base de la descripción detallada, incluidos los ejemplos y las reivindicaciones de la patente.

### **Descripción detallada de la invención**

En un primer aspecto, la invención proporciona un método para preparar una composición sólida que comprende un ácido orgánico. El método se caracteriza por que comprende una etapa de dispersar el ácido orgánico en xilitol fundido tal como para formar una mezcla, y posteriormente permitir que la mezcla solidifique, en donde el ácido orgánico se proporciona en forma de polvo. El ácido orgánico se selecciona preferiblemente de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico y ácido ascórbico. En una realización particular, el ácido orgánico es ácido fumárico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición sólida que se puede obtener mediante el método que comprende una etapa de dispersar un ácido orgánico en xilitol fundido tal como para formar una mezcla, y posteriormente permitir que la mezcla solidifique, en donde el ácido orgánico se proporciona en forma de polvo.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que los ácidos orgánicos pueden formularse de manera fácil y rentable según este método. Los tiempos de procesamiento son cortos y la energía requerida es relativamente baja, ya que no se necesita ninguna etapa de secado. Inesperadamente, el método no conduce a ningún grado significativo de esterificación del ácido orgánico. Además, se descubrió que el producto obtenido del método exhibe una liberación sorprendentemente rápida del ácido orgánico al contacto con agua o un medio acuoso, mientras que al mismo tiempo es sustancialmente inerte a los compuestos básicos que se mezclan o se formulan conjuntamente con el producto.

Por lo tanto, la invención proporciona varias ventajas importantes sobre los métodos de la técnica anterior para formular ácidos orgánicos.

Se cree que el método de la invención conduce típicamente a la formación de una dispersión sólida del ácido orgánico en xilitol, como se describe adicionalmente más adelante. Sin embargo, también es posible que simplemente se cree una mezcla íntima de los dos componentes.

El xilitol parece proporcionar una barrera física entre el ácido orgánico y el ambiente externo, evitando así que el ácido reaccione con, p. ej., cualquier ingrediente activo básico y/o excipientes que puedan estar mezclados o formulados conjuntamente con el producto del método de la invención. El uso de xilitol, a diferencia de los portadores alternativos, permite una disolución rápida y asegura que las partículas resultantes se disuelvan fácilmente y liberen el ácido orgánico, cuando se administra por vía oral, directamente dentro de la boca del paciente. El xilitol, además, puede funcionar simultáneamente como edulcorante y contribuir a un mejor sabor; con un calor negativo de solución, también puede impartir una sensación refrescante y de frescor en la boca.

Un ácido orgánico, en el contexto de la invención, se refiere a un compuesto orgánico con propiedades ácidas, preferiblemente tal como un compuesto orgánico con uno o más grupos funcionales carboxilo. Particularmente preferidos son los ácidos comúnmente llamados 'alimentarios' o 'comestibles', es decir, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido adípico, etc., o combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el ácido orgánico se selecciona de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico y ácido ascórbico. Como se emplea en esta memoria, el ácido orgánico incluye también sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y polimorfos cristalinos. En una realización particular, el ácido orgánico es ácido fumárico.

La cantidad de ácido orgánico en relación con la del xilitol se selecciona típicamente para producir un contenido del ácido orgánico en la mezcla con xilitol en el intervalo de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 60% en peso. Más preferiblemente, el contenido del ácido orgánico en la mezcla es de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 50% en peso, tal como de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 40% en peso. Estos intervalos también se aplican en el caso de que el ácido fumárico se seleccione como ácido orgánico.

Además, el método se efectúa típicamente realizando las etapas de (a) fundir xilitol, (b) dispersar el ácido orgánico en el xilitol fundido tal como para formar una mezcla, y posteriormente (c) permitir que la mezcla solidifique. El ácido orgánico se proporciona en forma de polvo. Preferiblemente, al menos la etapa de dispersar el ácido orgánico en el xilitol fundido se efectúa con agitación.

El método puede efectuarse utilizando cualquier equipo adecuado, tal como un recipiente de fusión equipado con una mezcladora. La mezcladora es preferiblemente capaz de ejercer un alto cizallamiento. El xilitol se carga en el recipiente y se calienta, típicamente con mezclado, hasta que se derrite. El ácido orgánico, si aún no se ha cargado al recipiente antes o junto con el xilitol, se añade y se dispersa en la masa fundida de xilitol, preferiblemente mientras se mezcla. Posteriormente, la mezcla se vierte, p. ej., en una bandeja donde se deja enfriar y solidificar.

Alternativamente, el método también puede efectuarse utilizando un equipo de extrusión en estado fundido. Según esta realización, una mezcla del ácido orgánico y el xilitol se calienta a presión, por lo que el xilitol se derrite y el ácido se dispersa en el xilitol fundido. La mezcla se extruye y se deja solidificar.

El posterior procesamiento, según sea necesario, del producto de dispersión sólido resultante también está dentro del alcance de la invención, por ejemplo pulverización o molienda del producto utilizando equipos convencionales tales como un molino de cuchillas, molino de bolas, molino de martillos, molino de rodillos, molino coloidal, molino de chorro o similares, o tamizado para seleccionar ciertas unidades o tamaños de partículas. La reducción del tamaño de partícula se puede realizar en dos etapas, tales como trituración en partículas gruesas seguido de molienda y opcionalmente tamizado, p. ej., utilizando un tamiz con un ancho de malla de aproximadamente 300 a 800  $\mu\text{m}$ .

En una realización preferida de la invención, la temperatura de procesamiento en estado fundido es inferior a 180 °C, y más preferiblemente inferior a 160 °C. En realizaciones preferidas adicionales, el xilitol se calienta a no más de aproximadamente 150 °C, o 140 °C, o 130 °C, o 120 °C, respectivamente. Son particularmente preferidas las temperaturas de procesamiento en estado fundido de al menos 91 °C pero no superiores a 120 °C, tal como de aproximadamente 92 °C a aproximadamente 115 °C, o de aproximadamente 92 °C a aproximadamente 110 °C, respectivamente. Como se emplea en esta memoria, la temperatura de procesamiento en estado fundido es la temperatura del xilitol fundido en presencia del ácido orgánico.

Opcionalmente, se puede añadir a la mezcla uno o más compuestos adicionales, tales como excipientes farmacéuticamente aceptables, ya sea antes de la adición del ácido orgánico o posteriormente.

Puede ser útil proporcionar el xilitol que se va a fundir en forma de partículas finas, tal como con un diámetro promedio en masa de menos de aproximadamente 800  $\mu\text{m}$ , en particular no más de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , o no más de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , o no más de 250  $\mu\text{m}$ , respectivamente, por razones económicas y/o para facilitar la formación de una masa fundida.

En una de las realizaciones preferidas, el método se efectúa realizando las etapas de (a) fundir xilitol, (b) dispersar el ácido orgánico en el xilitol fundido tal como para formar una mezcla, seguido de (c) enfriar la mezcla a una temperatura inferior a aproximadamente 94 °C, seguido de (d) añadir xilitol cristalino a la mezcla antes de que la mezcla se haya solidificado, seguido de (e) permitir que la mezcla solidifique.

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que los tiempos de procesamiento se pueden reducir sustancialmente mediante la adición de una cantidad relativamente pequeña de xilitol cristalino en la etapa (d), es decir, después de que la mezcla se haya enfriado por debajo del punto de fusión del xilitol, pero antes de que se haya solidificado. El grado de aceleración del proceso es notable; la reducción del tiempo de procesamiento puede ser superior al 80% o incluso superior al 90%, dependiendo de las circunstancias. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que el xilitol adicional cataliza o desencadena el proceso de solidificación o cristalización de la dispersión sólida.

En una realización particular, el xilitol añadido durante el enfriamiento, o después del enfriamiento inicial de la mezcla, tiene una distribución de tamaño de partículas con un diámetro promedio en masa de al menos aproximadamente 100 µm, o al menos aproximadamente 150 µm, o incluso mayor. Las partículas de xilitol adicionales se pueden añadir después de que la mezcla se enfríe a aproximadamente 88-92 °C y/o mientras la mezcla aún es líquida.

15 En otro aspecto, la invención proporciona una dispersión sólida de un ácido orgánico en xilitol. Tal dispersión sólida es útil para la preparación de sólidos, composiciones farmacéuticas orales, en particular para la formulación de gránulos directos a la boca. Nuevamente, en una de las realizaciones preferidas, el ácido orgánico se selecciona de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico y ácido ascórbico. En una realización preferida adicional, el ácido es ácido fumárico.

20 Como se entiende en la presente memoria, una dispersión sólida se refiere a un material sólido en donde un primer componente se disuelve molecular o coloidalmente, o se dispersa finamente, en un segundo componente que forma una fase continua. En el caso de la invención, una dispersión sólida de un ácido orgánico en xilitol significa que el ácido orgánico está dispersado o disuelto en una matriz o portador, es decir, una fase continua, que comprende xilitol. No se excluye que otros componentes, tal como otros excipientes, además del ácido orgánico, puedan estar presentes y dispersados en el xilitol. La matriz puede ser cristalina o amorfa. El componente disperso, por ejemplo el ácido orgánico, puede dispersarse molecularmente, como partículas amorfas, o en forma cristalina. El término dispersión sólida, como se emplea en esta memoria, debe entenderse que cubre todas las formas de dispersiones sólidas conocidas en la técnica, es decir, cualquier disposición química y física del componente dispersado con respecto a la matriz o portador en estado sólido o fase continua, por ejemplo soluciones sólidas, soluciones y suspensiones vítreas, dispersiones sólidas cristalinas o amorfas.

La dispersión sólida de la invención puede estar en forma de unidades múltiples. Como se entiende en la presente memoria, la expresión "unidades múltiples" se refiere a una pluralidad de cristales o partículas individuales, o partículas aglomeradas en forma de unidades grandes como gránulos, microgránulos, pellets, micropellets, esferulas, perlas o microcomprimidos. En una realización específica, la dispersión sólida de la invención está en forma de partículas o microgránulos. Preferiblemente, las partículas o microgránulos tienen una distribución de tamaño de partícula con un diámetro promedio en masa de menos de 1.500 µm, y más preferiblemente de menos de aproximadamente 1.000 µm. Opcionalmente, el diámetro promedio en masa también puede ser inferior a aproximadamente 500 µm, teniendo la mayoría de las partículas o microgránulos un diámetro de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 600 µm.

40 Como se ha mencionado, la dispersión sólida de la invención puede prepararse por el método descrito anteriormente, es decir, que comprende una etapa de dispersión del ácido orgánico en xilitol fundido, como para formar una mezcla, y posteriormente permitir que la mezcla solidifique, en donde el ácido orgánico se proporciona en forma de polvo.

45 Si bien se prefiere el procesamiento en estado fundido, la dispersión sólida también se puede preparar por otros métodos, tales como procesos basados en disolventes en los cuales el xilitol se disuelve en un disolvente apropiado, y el ácido orgánico se dispersa en la solución de xilitol, seguido de la evaporación del disolvente. Tal proceso puede efectuarse, por ejemplo, en un secador por atomización.

Alternativamente, la dispersión sólida puede prepararse mediante un método basado en tecnología de fluido casi crítico o supercrítico.

50 Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende a) al menos un ingrediente terapéuticamente activo seleccionado de una sal de calcio o magnesio o una combinación de las mismas, y b) un ácido orgánico proporcionado en forma de una dispersión sólida en xilitol, en donde el ácido orgánico se selecciona de ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido málico. Opcionalmente, dos o más de estos ácidos orgánicos están presentes en la composición.

55 Como se emplea en esta memoria, una composición farmacéutica es una composición que comprende al menos un ingrediente terapéuticamente activo en combinación con al menos un excipiente farmacéutico. El excipiente farmacéutico es, en la cantidad que se incorpora a la composición, farmacológicamente inerte. Un ingrediente terapéuticamente activo se refiere a cualquier compuesto o mezcla de compuestos que sea capaz y útil para producir un efecto farmacológico deseado, es decir, tener una actividad biológica útil para la terapia, gestión, prevención o diagnóstico de una enfermedad, condición sanitaria o síntomas. Los sinónimos de ingrediente activo incluyen, sin

limitación, compuestos bioactivos, sustancia farmacéutica, ingrediente farmacéutico activo (API), agente activo o farmacológico, etc.

Las sales de calcio y magnesio, que pueden usarse como ingredientes activos, pueden reaccionar con excipientes ácidos tales como ácidos orgánicos. Estas sales son útiles, cuando se toman por vía oral, para unirse a fosfato y evitar su absorción gastrointestinal y, como tal, para controlar los niveles de fosfato en suero. Los ácidos orgánicos que están presentes en una composición farmacéutica sólida junto con estas sales como tales pueden competir con la unión a fosfato y/o hacer que estas sales no estén disponibles para la unión a fosfato. Al mismo tiempo, sin embargo, en muchos casos, la inclusión de un ácido orgánico en las preparaciones orales sería muy útil, por ejemplo como agente promotor de la salivación.

Los inventores han descubierto que los ácidos orgánicos seleccionados de ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico, pueden combinarse de manera compatible con una composición sólida que comprende sales de calcio y magnesio. Como se detalla más abajo, se ha encontrado que el ácido málico, el ácido ascórbico y el ácido fumárico, en particular, no compiten ni interfieren significativamente con la unión al fosfato de las sales de calcio y magnesio, o solo en un grado sustancialmente reducido. A diferencia de otros ácidos orgánicos, estos tampoco forman rápidamente complejos o precipitados insolubles en agua ni forman complejos de con mal sabor con los ingredientes activos de calcio y magnesio.

En una de las realizaciones preferidas de la invención, se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende al menos un ingrediente terapéuticamente activo seleccionado de una sal de calcio o de magnesio o una combinación de los mismos y un ácido orgánico en xilitol fundido, en donde el ácido orgánico se selecciona de ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico, o una combinación de los mismos. La sal de calcio puede ser acetato de calcio, y la combinación de una sal de calcio y magnesio puede ser una combinación de acetato de calcio y carbonato de magnesio. Como se ha mencionado, los inventores han descubierto que los ácidos orgánicos seleccionados de ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico, a diferencia del ácido cítrico y otros ácidos comúnmente utilizados como componentes ácidos en formulaciones de fármacos orales, no compiten ni interfieren significativamente con la unión a fosfato de las sales de calcio y magnesio.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende a) al menos un ingrediente terapéuticamente activo seleccionado de una sal de calcio o magnesio o una combinación de las mismas, y b) una dispersión sólida de un ácido orgánico en xilitol, en donde el ácido orgánico se selecciona de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico y ácido ascórbico, o una composición sólida obtenible a partir de un método que comprende la etapa de dispersar un ácido orgánico en xilitol fundido tal como para formar una mezcla, y posteriormente permitir que la mezcla solidifique, en donde el ácido orgánico se proporciona en forma de polvo. En una de las realizaciones preferidas, la composición farmacéutica sólida comprende a) una combinación terapéuticamente activa de una sal de calcio y magnesio y b) una dispersión sólida de ácido fumárico en xilitol.

Los inventores han descubierto que las composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden ingredientes terapéuticamente activos de naturaleza básica tales como sales de calcio o magnesio, o una combinación de las mismas, también pueden formularse ventajosamente con un ácido orgánico, cuando el ácido orgánico se incorpora a la composición como una dispersión sólida en xilitol, es decir, en forma de una dispersión sólida con xilitol como la fase continua. Esto permite que se incorpore una gama más amplia de ácidos orgánicos en tales composiciones. Tales composiciones, además, son aún más estables en el tiempo, es decir, el ácido orgánico no entra en contacto y reacciona fácilmente con los ingredientes activos básicos, tal como durante el almacenamiento y antes de la administración a un paciente, para formar complejos de sal y otros subproductos no deseados.

Por consiguiente, la invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica sólida que comprende uno o más ingredientes terapéuticamente activos básicos y un ácido orgánico, que comprende la etapa de formular dicho ingrediente activo con una dispersión sólida del ácido orgánico en xilitol. En el contexto de la presente invención, un ingrediente terapéuticamente activo básico debe entenderse como un compuesto farmacéuticamente activo que tiene propiedades básicas y que puede ser sensible al ácido y/o sufrir una reacción ácido-base, cuando está en contacto directo con un componente ácido orgánico de la composición.

En una realización particularmente preferida de la invención, el ingrediente terapéuticamente activo básico se selecciona de una sal de calcio o magnesio o una combinación de las mismas. Como se emplea en esta memoria, el término sal incluye cualquier hidrato, formas amorfas y formas polimorfas cristalinas. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención comprende al menos un ingrediente terapéuticamente activo seleccionado de una sal de calcio, en donde la sal de calcio se selecciona de acetato de calcio, carbonato de calcio o cloruro de calcio. En otra realización preferida, la sal de calcio es acetato de calcio. También se prefieren las composiciones farmacéuticas que comprenden carbonato de magnesio como ingrediente activo.

En una realización preferida adicional, las composiciones farmacéuticas sólidas comprenden una combinación de sal de calcio y sal de magnesio, preferiblemente acetato de calcio y carbonato de magnesio. Opcionalmente, la razón en peso de sal de calcio a sal de magnesio es de aproximadamente 1:1 a 4:1. Otras razones en peso preferidas de la sal de calcio a la sal de magnesio están en el intervalo de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2:1. La razón molar

entre el calcio y el magnesio puede estar opcionalmente en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, o de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5, respectivamente.

5 Los ingredientes terapéuticamente activos pueden incorporarse a la composición farmacéutica sólida tal cual, en forma de cristales o partículas de cualquier tamaño, pero también en forma de unidades estructurales más grandes, tales como gránulos, microgránulos, pellets y otros tipos de partículas aglomeradas, que puede formarse por métodos conocidos en la técnica, tales como granulación en húmedo, granulación en seco o granulación por fusión del ingrediente activo junto con excipientes adicionales.

10 Según otra realización de la invención, la composición farmacéutica sólida comprende al menos una sal de calcio, en donde la sal o gránulo de calcio que comprende la sal de calcio está recubierta con un compuesto para enmascarar el sabor. Los compuestos para enmascarar el sabor generalmente conocidos en la técnica están dentro del alcance de la invención; estos incluyen, pero sin limitación, excipientes lipófilos tales como lípidos, ceras, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos, glicéridos parciales, políglicerol de alcohol graso, ésteres de PEG de ácido graso, éteres de alcohol de ácido graso-PEG o mezclas de los mismos; excipientes poliméricos hidrófobos o hidrófilos tales como Eudragits, hidroxipropil metil celulosa y otras hidroxialquil celulosas, ácidos poliacrílicos, poliacrilatos, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, o mezclas de los mismos.

15 El recubrimiento para enmascarar el sabor que comprende el compuesto para enmascarar el sabor puede aplicarse usando métodos de recubrimiento útiles y conocidos en la técnica, tales como recubrimiento por pulverización o recubrimiento de fusión en caliente, y puede aplicarse directamente a la partícula de ingrediente terapéuticamente activo o a un gránulo o cualquier otra unidad que comprenda el ingrediente terapéuticamente activo y puede comprender otros excipientes según sea necesario. El recubrimiento se entiende como una o más capas de material que encierra sustancialmente el ingrediente activo, o al menos la mayoría del ingrediente activo (o una unidad que comprende el ingrediente activo).

20 La composición farmacéutica sólida de la invención puede formularse en diversos tipos de formas farmacéuticas orales sólidas. Las realizaciones particularmente útiles son formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden unidades múltiples, o que se disgregan en la boca del paciente en unidades múltiples tales como gránulos directos a la boca, un polvo para uso oral o comprimidos de disgregación oral.

25 Como se emplea en esta memoria, los gránulos directos a la boca (también conocidos como gránulos orales, gránulos instantáneos o gránulos verticales) están diseñados para la administración oral directa sin agua o con una cantidad mínima de agua. Los gránulos directos a la boca pueden representar mezclas de diversos tipos de unidades múltiples, unidades que pueden ser partículas aglomeradas y/o no aglomeradas. Los polvos para uso oral también están dentro del alcance de la invención. En comparación con los gránulos, se entiende generalmente que los polvos comprenden unidades múltiples con tamaños de partículas más pequeños o más finos. Preferiblemente, el polvo fluye libremente y también se puede administrar sin la ayuda de agua u otro fluido, p. ej., desde una bolsa de tubo o sobrecillo directamente en la boca del paciente vertiéndola. Dichas composiciones directas a la boca pueden representar mezclas de la composición farmacéutica sólida de la invención con otros excipientes tales como edulcorantes o aromatizantes adicionales, cualquiera de los cuales puede ser aglomerado o granulado.

30 En una realización preferida, una composición farmacéutica sólida de la invención que comprende a) acetato de calcio o carbonato de magnesio, o una combinación de acetato de calcio y carbonato de magnesio, como ingredientes terapéuticamente activos y b) una dispersión sólida de ácido fumárico en xilitol se formula como gránulos directos a la boca o como un polvo para uso oral.

35 Un comprimido de disgregación oral puede definirse como formas farmacéuticas sólidas de una sola unidad que se disgregan rápidamente, tal como en unidades múltiples, en la boca de un paciente sin necesidad de masticar, típicamente en menos de aproximadamente uno o dos minutos. Los comprimidos de disgregación oral generalmente se presionan con fuerzas de compresión más bajas que los comprimidos convencionales para obtener una mayor porosidad. Para comprimidos que contienen una mayor cantidad de humedad o un excipiente sublimable, alternativamente, su porosidad puede aumentarse mediante el etapa de secado o sublimación. Los comprimidos de disgregación oral pueden incluir además cantidades optimizadas de disgregantes, tales como polímeros reticulados, celulosas de baja sustitución, o excipientes altamente solubles en agua y agentes inductores de salivación para contribuir aún más a la disgregación rápida.

40 Opcionalmente, la composición farmacéutica sólida de la invención puede comprender uno o más excipientes adicionales comúnmente usados en formulaciones de fármacos orales, tal como uno o más deslizantes, reguladores de flujo, agente de carga, agentes colorantes, antioxidantes, modificadores del pH, edulcorantes, agentes aromatizantes, lubricantes y similares.

45 En otra realización de la invención, las composiciones farmacéuticas sólidas de la invención pueden usarse para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal son aquellos que sufren afecciones renales y/o insuficiencia renal, e incluyen pacientes que requieren diálisis. Como se entiende en la presente

5 memoria, el término tratamiento se refiere a la terapia, la gestión o la prevención de una condición, por ejemplo, en el caso de pacientes con insuficiencia renal, la condición de hiperfosfatemia o niveles elevados de fosfato en sangre. El progreso de la enfermedad renal crónica se define por la pérdida en la tasa de filtración glomerular y se subdivide en etapas desde la etapa 1 de la ERC (función renal normal) hasta la etapa 5 de la ERC (enfermedad renal en la fase final). Se puede encontrar una definición de las etapas de ERC en la bibliografía. (Guías de práctica clínica K/DOQI para la enfermedad renal crónica: evaluación, clasificación y estratificación. Iniciativa de calidad del resultado de la enfermedad renal. Am J. Kidney Dis 2002; 39:S1-S246) Las composiciones farmacéuticas sólidas de la invención pueden utilizarse, p. ej., para el tratamiento o la prevención de la hiperfosfatemia asociada con insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal (ERC en fase 5, enfermedad renal en fase terminal, ESRD). Las composiciones farmacéuticas sólidas de la invención también se pueden usar para el tratamiento o la prevención de la hiperfosfatemia asociada con insuficiencia renal crónica en pacientes en ERC en fase 4 o anterior.

15 En una realización preferida de la invención, una composición farmacéutica sólida que comprende a) uno o más compuestos de unión a fosfato, tal como seleccionados de sales de calcio o magnesio, o una combinación de los mismos, y b) un ácido orgánico proporcionado en forma de una dispersión sólida en xilitol, en donde el ácido orgánico se selecciona de ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido málico se usa para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal. Las composiciones farmacéuticas sólidas de la invención pueden utilizarse, p. ej., para el tratamiento o la prevención de la hiperfosfatemia asociada con insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal (ERC en fase 5, enfermedad renal en fase terminal, ESRD). Las composiciones farmacéuticas sólidas de la invención también se pueden usar para el tratamiento o la prevención de la hiperfosfatemia asociada con insuficiencia renal crónica en pacientes en ERC en fase 4 o anterior. Tales composiciones farmacéuticas sólidas pueden comprender solo sal de calcio como el compuesto de unión a fosfato, por ejemplo acetato de calcio. Una combinación preferida de sales de calcio y magnesio es el acetato de calcio y el carbonato de magnesio.

25 En otra realización preferida de la invención, una composición farmacéutica sólida que comprende a) uno o más compuestos de unión a fosfato, tal como una combinación de sales de calcio y magnesio, y b) se usa una dispersión sólida de un ácido orgánico en xilitol para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal. Realizaciones adicionales, opciones y/o preferencias se ilustran en los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

Ejemplo 1 - Dispersión sólida de ácido fumárico en xilitol

Componente	Peso total (g)
Xilitol (cristalino, fino)	189,00
Ácido fumárico	21,00

30 Se cargó una mezcladora con xilitol cristalino fino y se calentó. Se añadió ácido fumárico al xilitol fundido a aprox. 104 °C mientras se agitaba a 1100 rpm. La dispersión resultante se transfirió a una bandeja y se enfrió a TA (23 °C). La dispersión sólida resultante se molió y después se tamizó (0,8 mm).

La solidificación (o cristalización) de la dispersión sólida se completó en aprox. 2 días. No se evidenciaron subproductos de éster de ácido fumárico.

35 Ejemplo 2 - Dispersión sólida de ácido fumárico en xilitol

Componente	Peso total (g)
Xilitol (cristalino, aprox. 90 µm)	185,00
Ácido fumárico	21,00
Xilitol (cristalino, aprox. 200 µm)	4,00

40 Se cargó una mezcladora con xilitol cristalino fino y se calentó. Se añadió ácido fumárico al xilitol fundido a aproximadamente 98 °C mientras se agitaba a 1100 rpm. La dispersión se enfrió a aproximadamente 92 °C, seguido de la adición del xilitol cristalino grueso. La dispersión se transfirió a una bandeja y después se enfrió a TA. La solidificación de la dispersión sólida se completó en aprox. 1 hora. La dispersión sólida resultante se molió y después se tamizó (0,8 mm). El análisis del contenido de la muestra indicó un contenido de 99,5% (HPLC) y 101% (acidimetría) de ácido fumárico, respectivamente.

La adición del xilitol cristalino a la dispersión que se funde a una temperatura de aproximadamente 2-3 °C por debajo del punto de fusión del xilitol reduce drásticamente el tiempo de proceso requerido para que la dispersión se solidifique



a un estado adecuado para la molienda.

Ejemplo Comparativo 1 - Dispersión sólida de ácido fumárico en sorbitol/manitol

Componente	Peso total (g)
Manitol de sorbitol	6,00
Ácido fumárico	183,00
	21,00

5 Se cargó una mezcladora con manitol y sorbitol y se calentó. Se añadió ácido fumárico a la masa fundida de manitol-sorbitol a 170-180 °C mientras se agitaba a 1200 rpm. La dispersión se transfirió a una bandeja y después se enfrió a TA. La dispersión sólida resultante se molió y después se tamizó (0,8 mm). El análisis del contenido de la muestra indicó la presencia de hasta 50% en peso de ésteres fumáricos.

10 Las temperaturas de procesamiento más altas aumentan significativamente la cantidad de subproductos de éster fumárico, especialmente cuando el tiempo de mezclado a esas temperaturas es prolongado. El alto contenido de ésteres de ácido fumárico en la dispersión sólida resultante también aumenta su plasticidad, por lo que la molienda es difícil o no factible.

Ejemplo 3 - Preparación a escala de producción de una dispersión sólida de ácido fumárico en xilitol

Componente	Peso total (kg)
Xilitol (cristalino, fino) Fumárico	112,5
ácido	13,0
Xilitol (cristalino, grueso)	4,5

15 Una caldera de fusión equipada con una unidad de agitación se cargó con xilitol cristalino fino y se calentó. Se añadió ácido fumárico al xilitol fundido a 92 °C mientras se agitaba. La dispersión se enfrió a 90 °C, seguido de la adición del xilitol cristalino grueso. La dispersión se transfirió a un transportador de enfriamiento y se dejó enfriar a TA. La cristalización de la dispersión sólida se completó en aprox. 1,5 horas. La dispersión sólida resultante se molió y tamizó (1,5 mm).

Ejemplo 4 - Preparación de gránulos directos a la boca

Componente	Intervalo preferido [% en peso]
Acetato de calcio (recubierto)	10-50 (p. ej. 40)
Carbonato de magnesio	10-50 (p. ej. 15)
Dispersión sólida de ácido fumárico/xilitol (del Ejemplo 3)	1-50 (p. ej. 10)
Manitol	0-50 (p. ej. 10)
Xilitol	0-20 (p. ej. 5)
Sorbitol	0-50 (p. ej. 10)
Maltodextrina	0-30 (p. ej. 5)
Sabor	0-10 (p. ej. 3)
Carmelosa de sodio	0-10 (p. ej. 2)

20 Se preparó una composición de gránulo directo a la boca combinando la dispersión sólida de ácido fumárico en xilitol con los ingredientes activos acetato de calcio (recubierto con lípidos para enmascarar el sabor según el documento WO 2010/070028; alternativamente, p. ej., se puede usar acetato de calcio recubierto con una subcapa de hipromelosa y una capa de Eudragit® E o Eudragit® RL/RS) y carbonato de magnesio y los otros excipientes que se han enumerado anteriormente.

25

Se efectuaron estudios para probar la estabilidad de esta composición de gránulos. Las muestras se almacenaron a 40 °C durante dos semanas y a 55 °C durante 2 días. En ambos experimentos, no se observó generación de gas de dióxido de carbono (a partir de la reacción del ácido fumárico con el ingrediente activo de carbonato de magnesio).

Ejemplo 5 - Ensayo de unión a fosfato

5 Se efectuó un estudio *in vitro* para evaluar la actividad de unión a fosfato de los ingredientes activos, acetato de calcio y carbonato de magnesio en el comprimido disponible en el mercado OsvaRen® en presencia de excipientes de ácidos orgánicos. OsvaRen® es un comprimido con un recubrimiento de película de aceite de ricino e hipromelosa y un núcleo que contiene acetato de calcio, carbonato de magnesio y, como excipientes, almidón, almidón de maíz pregelatinizado, sacarosa, gelatina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

10 *Muestra 1 - comprimido de OsvaRen® (control).* Se preparó una solución de 12,5 mmol de dihidrógeno fosfato de amonio en 250 ml de tampón de imidazol, pH 7. Se añadió un comprimido de OsvaRen®. Después de 2 horas de tiempo de equilibrio, la concentración de fosfato unido de la solución se determinó como la diferencia entre 12,5 mmol de fosfato y la concentración de fosfato libre en solución detectada por cromatografía de intercambio iónico.

15 *Muestra 2: comprimido de OsvaRen® y ácido cítrico y citrato monosódico.* El experimento se efectuó según el procedimiento descrito para la muestra de control, pero con un comprimido OsvaRen® y 50 mg de ácido cítrico y 100 mg de citrato monosódico (es decir, un total de 0,727 mmol de ácido).

*Muestra 3 - comprimido OsvaRen® y ácido málico.* El experimento se efectuó según el procedimiento descrito para la muestra de control, pero con un comprimido de OsvaRen® y 97,5 mg (0,727 mmol) de ácido málico.

20 *Muestra 4 - Comprimido de OsvaRen® y ácido fumárico.* El experimento se efectuó según el procedimiento descrito para la muestra de control, pero con un comprimido de OsvaRen® y 84,4 mg (0,727 mmol) de ácido fumárico.

*Muestra 5 - Comprimido OsvaRen® y mezcla de ácido fumárico y ácido málico (1:1).* El experimento se efectuó según el procedimiento descrito para la muestra de control, pero con un comprimido de OsvaRen® y 42,2 mg (0,3635 mmol) de ácido fumárico y 48,7 mg (0,3635 mmol) de ácido málico.

25 *Muestra 6 - comprimido de OsvaRen® y ácido ascórbico.* El experimento se efectuó según el procedimiento descrito para la muestra de control, pero con un comprimido de OsvaRen® y 128 mg (0,727 mmol) de ácido ascórbico.

*Muestra 7 - comprimido de OsvaRen® y ácido cítrico, citrato monosódico y excipientes granulados a base de alcoholes de azúcar, maltodextrina, sabor y carmelosa de sodio.* Se usó un comprimido de OsvaRen®, ácido cítrico, citrato monosódico y 0,8223 g de una mezcla de excipientes para gránulos directos a la boca.

30 Los resultados muestran que el ácido cítrico y/o el citrato reducen el nivel de unión a fosfato en aproximadamente un 27% (Muestra 2) o un 25% (Muestra 7). Se presume, sin querer quedar ligado a teoría alguna, que el ácido cítrico/citrato forma quelatos de calcio y/o magnesio relativamente estables y disminuye la disponibilidad de calcio y/o catión para unirse con fosfato. Como lo indican los resultados similares para la Muestra 2 y la Muestra 7, la presencia de otros excipientes comúnmente utilizados en formulaciones granulares tiene poco o ningún efecto sobre esto. Por el contrario, la unión a fosfato se redujo solo en un 3% en presencia de ácido ascórbico, y solo en un 5% en presencia de ácido fumárico en relación con el comprimido de Osvaren® de control, indicando que el ácido ascórbico, el ácido málico y el ácido fumárico son mucho más útiles como componentes ácidos en formulaciones con sales de calcio y/o magnesio como ingredientes activos para la unión a fosfato.

Muestra	Fosfato unido
Muestra 1: Comprimido de Osvaren®	5,07 ± 0,06
Muestra 2: Comprimido de Osvaren® + ácido cítrico-citrato	3,70 ± 0,02
Muestra 3: Comprimido de Osvaren® + ácido málico	4,25 ± 0,10
Muestra 4: Comprimido de Osvaren® + ácido fumárico	4,83 ± 0,06
Muestra 5: Comprimido de Osvaren® + ácido fumárico/málico	4,54 ± 0,06
Muestra 6: Comprimido de Osvaren® + ácido ascórbico	4,92 ± 0,06
Muestra 7: Comprimido de Osvaren® + ácido cítrico-citrato + mezcla de excipientes granulados	3,79 ± 0,29

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para preparar una composición sólida que comprende un ácido orgánico, comprendiendo el método una etapa de dispersar el ácido orgánico en xilitol fundido tal como para formar una mezcla, y posteriormente permitir que la mezcla solidifique,
- 5 en donde el ácido orgánico se proporciona en forma de polvo.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido orgánico se selecciona de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico y ácido ascórbico.
3. El método de la reivindicación 2, en donde el ácido orgánico es ácido fumárico.
4. El método de la reivindicación 3, que comprende las etapas de
- 10 a) fundir el xilitol,
- b) dispersar el ácido fumárico en el xilitol fundido tal como para formar una mezcla, seguido de
- c) enfriar la mezcla a una temperatura inferior a aproximadamente 94 °C, seguido de
- d) añadir xilitol cristalino a la mezcla antes de que la mezcla se haya solidificado, seguido de
- e) permitir que la mezcla solidifique.
- 15 5. El método de la reivindicación 4, en donde el xilitol cristalino se añade en la etapa c) después de que la mezcla se enfriara a aproximadamente 88-92 °C, y/o mientras la mezcla todavía es líquida.
6. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde la temperatura de procesamiento en estado fundido es al menos 91 °C y menos de 180 °C, preferiblemente al menos 91 °C pero no superior a 120 °C.
7. Una composición sólida obtenible por el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 20 8. Una dispersión sólida de un ácido orgánico en xilitol, en donde el ácido orgánico se selecciona de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico y ácido ascórbico.
9. La dispersión sólida de la reivindicación 8, en donde el ácido orgánico es ácido fumárico.
10. La dispersión sólida de las reivindicaciones 8 a 9, que está en forma de unidades múltiples.
11. Una composición farmacéutica sólida que comprende:
- 25 a) al menos un ingrediente terapéuticamente activo seleccionado de una sal de calcio o de magnesio o una combinación de las mismas, y
- b) la composición sólida de la reivindicación 7 o la dispersión sólida de las reivindicaciones 8 a 10.
12. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 11, en donde la sal de calcio se selecciona de acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio o una combinación de los mismos.
- 30 13. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 12, en donde la sal de calcio es acetato de calcio y/o la sal de magnesio es carbonato de magnesio.
14. La composición farmacéutica sólida de las reivindicaciones 10 a 13, que está en forma de gránulos, gránulos directos a la boca, un polvo para uso oral, un comprimido, un comprimido masticable o un comprimido de disgregación oral.
- 35 15. La composición farmacéutica sólida de las reivindicaciones 10 a 14 para su uso en el tratamiento o la prevención de la hiperfosfatemia asociada con insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal (ERC en fase 5) o en pacientes con ERC en fase 4 o anterior.