



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 431**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **06710305 .1**

86 Fecha de presentación : **02.02.2006**

87 Número de publicación de la solicitud: **1845949**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Granulación por fusión de una composición que contiene un compuesto a base de calcio.**

30 Prioridad: **03.02.2005 DK 2005 00167**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **Nycomed Pharma AS.**
Drammensveien 852
1385 Asker, NO

72 Inventor/es: **Bertelsen, Poul Egon;**
Olsen, Peder, Mohr;
Nielsen, Carsten, Martini y
Tolleshaug, Magnus, Wilhelm

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Granulación por fusión de una composición que contiene un compuesto a base de calcio.

5 La presente invención se relaciona con un método nuevo para la preparación de una tableta que comprende a un compuesto a base de calcio, involucrando el método un proceso de granulación por fusión por medio del cual se funde un alcohol de azúcar y se embebe el compuesto que contiene calcio a fin de que se logre un enmascaramiento sustancialmente suficiente del sabor a tiza y se evite esa sensación desagradable en la boca por causa del compuesto que contiene calcio, al mismo tiempo que se obtiene un volumen bajo de tableta. El método de la invención es
10 especialmente adecuado para la fabricación de tabletas que tienen una carga alta de un compuesto que contiene calcio.

En una modalidad específica, se puede obtener un granulado que es adecuado para el procesamiento adicional en tabletas por medio de un proceso de granulación por fusión llevado a cabo en un extrusor.

15 Antecedentes de la invención

El calcio es esencial para una cantidad de funciones claves en el organismo, ya sea como calcio ionizado y como un complejo de calcio. Una cantidad de enfermedades, especialmente enfermedades relacionadas con los huesos, son tratadas/profilácticamente tratadas por medio de la ingesta de una cantidad suficiente de un compuesto que contiene
20 calcio. Normalmente, debe ser administrado en forma oral en una cantidad relativamente alta, lo que hace especialmente adecuadas formas de dosificación tales como, por ejemplo, las tabletas masticables o para chupar. Sin embargo, uno de los principales problemas en este sentido es obtener composiciones que tengan suficiente aceptación por parte del cliente con el propósito de lograr un tratamiento correcto y eficiente. Este problema está relacionado con el sabor desagradable y/o con la sensación en la boca de los compuestos que contienen calcio, cuyo sabor y/o sensación en
25 la boca es muy difícil de enmascarar. Por lo tanto, el desarrollo relacionado con los productos que contienen calcio para uso farmacéutico o nutracéutico está enfocado principalmente sobre este aspecto de enmascaramiento del sabor. Con este fin, han surgido una cantidad de formas diferentes para lograr un enmascaramiento adecuado del sabor de un compuesto que contiene calcio, incluyendo diferentes procesos de fabricación, el uso de diferentes agentes para enmascaramiento del sabor y combinaciones de los mismos, etc.

Otro problema importante relacionado con la formulación de formas sólidas de dosificación que contienen calcio es el tamaño de la forma de dosificación. Normalmente, una dosis única de calcio igual a 500 mg (12,5 mmol), lo que significa que, cuando se utiliza carbonato de calcio como fuente de calcio, una dosis única contiene 1250 mg de carbonato de calcio (el PM del carbonato de calcio es 100). Además, se requiere normalmente la adición de excipientes
30 farmacéuticamente aceptables con el propósito de permitir la marcación del compuesto que contiene calcio. Esto significa que la tableta resultante que contiene una dosis única de calcio tiene un peso relativamente alto y por lo tanto, el volumen de la tableta es relativamente alto. Por consiguiente, es de suma importancia tratar de minimizar el tamaño de la forma de dosificación (por ejemplo, normalmente en la forma de una tableta) tanto como sea posible a fin de que el paciente no encuentre desagradable el consumo de la tableta. El tamaño de la tableta es desde luego de suma importancia en el caso de tabletas concebidas para administración oral (para ser tragadas). Alternativamente, el tamaño de las tabletas masticables no es tan importante ya que las tabletas que contienen una dosis única relevante pueden ser fabricadas por medio de equipos convencionales de tableteo. Sin embargo, en el caso en que se requiera la dispensación de dosis, el tamaño es crítico. Además, las tabletas masticables no deben ser muy duras para ser masticadas, esto es, ellas deben tener una resistencia a la masticación, que balancee la facilidad de masticado de la
35 tableta y la importancia de la robustez con el propósito de soportar la manipulación normal de las tabletas. Además, la sensación en la boca y el sabor son de la mayor importancia con el propósito de garantizar la aceptación por parte del paciente.

Se ha encontrado que el método particular para preparar un material en partículas que incluye al compuesto que
40 contiene calcio influye sobre el sabor y la sensación en la boca del producto final. De este modo, se ha encontrado que, por ejemplo un método en lecho fluido permite la preparación de un material en partículas que contiene calcio que cuando se lo comprime en tabletas tienen en uso un sabor y una sensación en la boca aceptables. En este caso, la calidad del compuesto que contiene calcio así como el método para la preparación de una composición farmacéutica que incluye al compuesto que contiene calcio son de gran importancia con el propósito de obtener un sabor y una
45 sensación en la boca aceptables de una tableta masticable (WO 00/28973). Los granulados obtenidos por medio de este proceso son fabricados en tabletas que tienen propiedades sensoriales adecuadas, esto es, un sabor y una sensación en la boca aceptables. Sin embargo, tales tabletas deben tener un tamaño pequeño adecuado, una estabilidad mecánica adecuada y una resistencia mecánica adecuada para soportar la exposición al relleno, por ejemplo a través de una máquina dispensadora de dosis. Además, un proceso en lecho fluido a menudo conduce a un granulado muy poroso
50 que a su vez conduce a tabletas porosas, esto es, tales tabletas pueden ser muy grandes para acomodarse dentro de los casetes de máquinas para dispensación de dosis.

Además, el método de lecho fluido no es generalmente aplicable por ejemplo a tabletas destinadas para ser chupadas o tragadas. La razón es que el calcio se dosifica en una cantidad relativamente alta y con el propósito de incluir esta dosis en una forma de dosificación unitaria (tableta), el tamaño de la tableta se hace inconvenientemente grande
55 para que un paciente la trague. Por lo tanto, el proceso de lecho fluido es particularmente útil en la preparación de tabletas masticables, donde el tamaño tiene menor importancia.

Las tabletas que contienen calcio adecuadas para tragar (esto es, preparado sin tomar en consideración el sabor a tiza y la sensación en la boca del compuesto que contiene calcio) pueden ser preparadas por medio de un proceso que involucra por ejemplo una mezcla de alto esfuerzo cortante (WO 96/09036 de Innothera). Por medio del uso de este proceso, se obtiene un granulado relativamente denso, que a su vez conduce a tabletas de un tamaño reducido en comparación con aquel obtenido cuando se utiliza un proceso de lecho fluido.

El problema tratado por los presentes inventores es proveer un método alternativo que sin preferencia permita la preparación de una forma de dosificación de un compuesto que contiene calcio en la forma de tabletas masticables así como en la forma de tabletas tragables. En otras palabras, los procesos conocidos son o bien adecuados para ser usados en la preparación de tabletas masticables o en la preparación de tabletas tragables. En contraste con esto, se puede utilizar un método de acuerdo con la invención tanto para preparar tabletas masticables como tabletas tragables, respectivamente.

Tal proceso tiene un gran potencial económico, ya que será posible el uso del mismo aparato en la producción de tabletas independientemente de si ellas están destinadas a ser masticadas o tragadas. Por lo tanto, la misma línea de producción puede ser cambiada de un proceso al otro y no es necesario invertir en dos equipos de producción diferentes y separados.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos métodos que permitan la preparación de formas de dosificación tipo tableta que tengan un tamaño reducido y conveniente para que un paciente la trague y, además, puedan ser utilizadas en la preparación de tabletas masticables.

Además, debido a la dificultad en enmascarar en forma eficiente el sabor a tiza y la desagradable sensación en la boca del calcio, existe la necesidad de desarrollar métodos que sean adecuados para ser utilizados en la obtención de un sabor aceptable y bueno.

Descripción de la invención

Por lo tanto, en un aspecto de la invención, la presente invención provee una forma fácil y eficiente para obtener suficiente enmascarador del sabor sometiendo a un compuesto que incluye a un compuesto que contiene calcio a un proceso de granulación por fusión, esto es, un proceso mediante el cual se aglomeran las partículas por medio de un agente de aglutinación fundido, o al menos reblandecido. En modalidades específicas, el agente de aglutinación es un alcohol de azúcar, especialmente alcoholes de azúcar tal como los que normalmente se utilizan en el enmascaramiento del sabor de los compuestos que contienen calcio.

La presente invención se basa en el hallazgo de que la granulación por fusión y/o la extrusión de un compuesto que incluye a un compuesto que contiene calcio junto con un alcohol de azúcar resultan en un granulado que tiene características muy deseables con respecto al sabor y a la sensación en la boca. Durante el proceso de extrusión se aplica calor, que funde o reblandece al alcohol de azúcar, por medio del cual éste cubre al menos parcialmente las partículas del compuesto que contiene calcio. Cuando se lo comprime en tabletas, se forma una matriz de alcohol de azúcar. Esta matriz resulta en una humectación fácil de las partículas primarias de calcio cuando se mastican las tabletas. La matriz de alcohol de azúcar se disuelve en contacto con la saliva de la boca. Esta humectación fácil reduce las características de tiza y la sensación desagradable en la boca.

Además, se ha observado que las tabletas se pueden fabricar con alturas menores, que se pueden obtener por medio de procesos conocidos tales como la mezcla en lecho fluido y de alto esfuerzo cortante. Una altura menor facilita el tragado. Una combinación de volumen pequeño y de sensación agradable en la boca (menor sabor a tiza) le permitiría al paciente escoger si masticar o tragar la tableta.

Por lo tanto, en un aspecto la presente invención se relaciona con un método para la preparación de una tableta que incluye un compuesto que contiene calcio como sustancia activa, comprendiendo el método:

- i) granular por fusión una composición que incluye al compuesto que contiene calcio con un alcohol de azúcar,
- ii) opcionalmente añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- iii) comprimir al granulado así obtenido en tabletas.

Aunque la presente invención está basada en la observación mencionada anteriormente resultante de la aplicación de un extrusor, existe una razón para creer que la misma forma para obtener un enmascaramiento del sabor de un compuesto que contiene calcio podría ser obtenido por medio de otro equipo adecuado para utilizarlo para granulación por fusión. El equipo adecuado comprende mezcladores de alto y bajo esfuerzo cortante especialmente diseñados para granulación por fusión. Por lo tanto, la presente invención no se limita a un proceso para granulación por fusión por medio de extrusión, pero todos los procesos adecuados son abarcados por la presente invención.

Además, como se mencionó en la introducción, la presente invención no se limita a la preparación de granulados que sean adecuados para el procesamiento para la obtención de tabletas masticables. Como se demuestra aquí en los ejemplos, el presente método satisface la necesidad de proveer un granulado que -dependiendo de los ingredientes

específicos, de la calidad de los mismos y de los diferentes parámetros del proceso empleado- puede ser diseñado para que sea adecuado para el uso en la preparación de tabletas masticables, para chupar y/o para tragar, respectivamente o tabletas que contienen todas las tres cualidades al mismo tiempo.

En un aspecto específico, la presente invención se relaciona con un método para la preparación de una tableta que incluye un compuesto que contiene calcio como sustancia activa, comprendiendo el método:

- i) granular por fusión una composición que incluye al compuesto que contiene calcio por medio de extrusión en un extrusor de tornillo,
- ii) opcionalmente añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- iii) comprimir al granulado así obtenido en tabletas.

Como se mencionó anteriormente, en una modalidad específica que conduce a un granulado que es especialmente adecuado para procesamiento adicional en tabletas masticables, la granulación se lleva a cabo por medio de granulación por fusión.

En otra modalidad específica, la granulación por fusión conduce a tabletas adecuadas para tragar.

En otra modalidad específica, la granulación por fusión conduce a tabletas, que son tanto tragables como masticables.

Normalmente, la composición incluye a un alcohol de azúcar que tiene un punto de fusión a lo sumo aproximadamente de 160°C.

En el caso de un extrusor tal como, por ejemplo, un extrusor de tornillo (por ejemplo, un extrusor de un único, doble o triple tornillo o un extrusor diseñado como una rueda dentada planetaria (tipo el granulador BCG continuo de Bohle), la granulación por fusión se efectúa por medio de calentamiento de la menos un segmento del extrusor de tornillo a una temperatura por encima del punto de fusión del alcohol de azúcar. Se dan más detalles a partir de los ejemplos suministrados aquí.

La temperatura empleada es normalmente de al menos 50°C por encima del punto de fusión del alcohol de azúcar empleado.

En modalidades preferidas es conveniente utilizar un alcohol de azúcar que tenga propiedades como las de un aglomerante, esto es, que sea capaz hasta cierto grado de lograr la aglomeración entre las partículas individuales en la composición y además en la aglomeración durante la compresión en tabletas coherentes. De este modo, tales alcoholes de azúcar con propiedades de aglutinación facilitan el proceso de aglomeración así como el proceso de tableteo.

Un alcohol de azúcar adecuado para ser utilizado en los métodos de acuerdo a la invención es seleccionado del grupo que consiste de isomalt, manitol, sorbitol, xilitol, inositol, eritritol, lactitol, maltitol, y similares, y mezclas de los mismos. Normalmente, la concentración del alcohol de azúcar en la composición que contiene al compuesto que contiene calcio es aproximadamente del 5% hasta aproximadamente el 40% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente del 5% hasta aproximadamente el 35% p/p, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 30% p/p, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 30% p/p, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 25% p/p. En general, todos los alcoholes de azúcar mencionados pueden ser utilizados como aglomerantes. Sin embargo, las cantidades requeridas para obtener una aglomeración adecuada dependen de las propiedades de aglutinación del alcohol de azúcar en cuestión. La Fig. 8 aquí muestra una representación gráfica de la resistencia a la trituration como función de la fuerza de compactación para diferentes alcoholes de azúcar y a partir de esta gráfica se observa que se requieren alcoholes de azúcar con pendientes menores en cantidades superiores que alcoholes de azúcar con pendientes en etapas.

En modalidades específicas, el alcohol de azúcar es el único aglomerante utilizado en la composición de la invención, pero en otras modalidades puede ser utilizado en combinación con otros aglomerantes. Típicamente se pueden emplear otros aglomerantes de fusión tales como, por ejemplo, polietilén glicoles (PEG), PVP, HPMC, ceras, grasas y lípidos.

La concentración del aglomerante en la composición que contiene al compuesto que contiene calcio puede variar en un rango amplio dependiendo del aglomerante particular empleado, pero en general está aproximadamente entre el 0,2 hasta aproximadamente el 35% p/p, aproximadamente entre el 0,3 hasta aproximadamente el 30% p/p o aproximadamente entre el 0,4 hasta aproximadamente el 25% p/p o aproximadamente entre el 0,4 hasta aproximadamente el 24,2% p/p.

Independientemente de si un alcohol de azúcar ha sido empleado como un aglomerante o no, uno o más alcoholes de azúcar (por ejemplo, tal como aquellos mencionados aquí anteriormente) están incluidos en modalidades específicas. Los alcoholes de azúcar tienen por si mismos propiedades edulcorantes y que enmascaran el sabor, que los hacen especialmente adecuados para uso en el presente contexto. La concentración del alcohol de azúcar en la composición

que incluye al compuesto que contiene calcio (o, alternatively, en el granulado obtenido) está aproximadamente entre el 5% hasta aproximadamente el 40% p/p tal como, por ejemplo aproximadamente desde el 5% hasta aproximadamente el 35% p/p, aproximadamente desde el 10% hasta aproximadamente el 30% p/p, aproximadamente desde el 10% hasta aproximadamente el 30% p/p, aproximadamente desde el 10% hasta aproximadamente el 25% p/p.

Como parece a partir de los ejemplos presentados aquí, se prefiere que un extrusor de tornillo no emplee una zona de amasado. El uso del amasado conduce a tabletas no solo más resistentes sino más grandes. Sin embargo, los elementos del tornillo necesarios para el amasado provocan mucha fricción durante la extrusión. Esto puede ser resuelto únicamente por medio del efecto de lubricación del alcohol de azúcar fundido, que implica una restricción en que tan baja cantidad de alcohol de azúcar se puede aplicar.

En otro aspecto, la invención provee un granulado obtenido por medio de la etapa de granulación del método descrito aquí, en donde al menos se recubren parcialmente los gránulos individuales con un alcohol de azúcar y en donde la porosidad del granulado obtenido es menor que aquella obtenida empleando un proceso de lecho fluido y/o un proceso mezclador de alto esfuerzo cortante, sin cambiar todas las otras condiciones.

Las tabletas que incluyen al compuesto que contiene calcio pueden consistir del compuesto que contiene calcio como tal o pueden incluir también uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se describió aquí. Si se desea preparar un producto de combinación, esto es, un producto que contiene más de una sustancia terapéutica profiláctica y/o diagnósticamente activa, la composición puede contener también una o más de tales sustancias. Con este fin se debe mencionar que los productos de combinación de calcio y de un nutriente como por ejemplo vitamina D ya existen en el mercado y han probado ser eficientes en terapia. Sin embargo, debido a que la vitamina D es sensible a la humedad y a la oxidación, se añade normalmente vitamina D al granulado, por ejemplo antes de la compresión en tabletas, esto es, la vitamina D no es sometida a la etapa de granulación del proceso de la invención.

Compuesto que contiene Calcio

El compuesto que contiene calcio contenido en una composición granulada elaborada de acuerdo a la invención es un compuesto que contiene calcio fisiológicamente tolerable, que es terapéuticamente y/o profilácticamente activo.

El calcio es esencial para un gran número de funciones clave en el organismo, ya sea como calcio ionizado o como un complejo de calcio (Campbell AK. Clin Sci 1987; 72:1-10). El comportamiento y el crecimiento celular están regulados por el calcio. Junto con la troponina, el calcio controla la contracción muscular y la relajación (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207:259-86).

Los canales seleccionados de calcio son una característica universal de la membrana celular y de la actividad eléctrica del tejido nervioso y la descarga de gránulos neurosecretorios son una función del balance entre los niveles de calcio intra y extracelulares (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984; 779:201-16). La secreción de hormonas y la actividad de enzimas y proteínas clave dependen del calcio. Finalmente, el calcio como un complejo de fosfato de calcio confiere rigidez y resistencia al esqueleto (Boskey AL. Springer, 1988:171-26). Debido a que el hueso contiene más del 99% del calcio total del organismo, el calcio esquelético sirve también como la reserva principal de calcio a largo plazo.

Las sales de calcio tales como, por ejemplo, el carbonato de calcio o el fosfato de calcio son utilizadas como fuente de calcio especialmente para pacientes que sufren de, o están en riesgo de sufrir de osteoporosis. Además, se utiliza el carbonato de calcio como un agente neutralizador de calcio en tabletas antiácidas.

Como se mencionó anteriormente, el calcio tiene una cantidad de funciones importantes dentro del cuerpo de los mamíferos, en particular en humanos. Además, en muchos modelos animales, la baja ingesta crónica de calcio produce osteopenia. La osteopenia afecta al hueso poroso más que al hueso cortical y puede no ser completamente reversible con suplemento de calcio. Si el animal está en crecimiento, la baja ingesta de calcio conduce a atrofia en el crecimiento. En un neonato humano prematuro, entre más alta la ingesta de calcio, mayor el incremento en la acumulación de calcio esquelético que, si es lo suficientemente alta, puede igualar la retención de calcio gestacional. Durante el crecimiento, la deficiencia crónica de calcio causa raquitismo. Los suplementos de calcio tanto en niños sanos impúberes como los que ya han pasado por la pubertad, conducen a una mayor masa muscular. En adolescentes, entre más alta la ingesta de calcio, más alta la retención de calcio, ocurriendo la retención más alta justo después de la menarquía. Tomados juntos, estos datos sugieren que en niños y adolescentes que se considera que tienen una ingesta adecuada de calcio, se puede optimizar el pico de masa ósea suplementando la dieta con calcio. Los mecanismos involucrados en la optimización de la deposición de calcio en el esqueleto durante el crecimiento son desconocidos. Ellas son probablemente propiedades innatas del proceso de mineralización que aseguran la calcificación óptima del osteoide si los suministros de calcio son altos. Los factores responsables de la inhibición del crecimiento en estados de deficiencia de calcio son también desconocidos pero involucran claramente factores de crecimiento que regulan el tamaño del esqueleto.

En adultos el suplemento de calcio reduce la velocidad de la pérdida de masa ósea relacionada con la edad ((Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1991; 54:S274-80). Los suplementos de calcio son importantes para individuos que no puedan o que no lograrán una ingesta óptima de calcio a partir de los alimentos. Además, el suplemento de calcio es importante en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, etc.

Además, el calcio puede tener acciones anticancerosas dentro del colon. Varios estudios preliminares han mostrado que las dietas ricas en calcio o la ingesta de suplementos de calcio están asociadas con cáncer colorectal reducido. Existe creciente evidencia de que el calcio en combinación con el ácido acetilsalicílico (ASA) y con otras drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDS) reduce el riesgo de cáncer colorectal.

Estudios de investigaciones recientes sugieren que el calcio puede aliviar el síndrome premenstrual (PMS). Algunos investigadores creen que las alteraciones en la regulación del calcio son un factor fundamental en el desarrollo de los síntomas del PMS. En un estudio, se hizo un seguimiento a la mitad de las mujeres de un grupo de 466 personas de mujeres premenopáusicas a todo lo largo de los Estados Unidos durante tres ciclos menstruales y se les suministró 1200 mg de suplementos de calcio diariamente a lo largo todo el ciclo. Los resultados finales mostraron que 48% de las mujeres que tomaron placebo tenían síntomas relacionados con el PMS. Únicamente 30% de aquellas que recibieron tabletas de calcio lo hicieron.

Se utilizaron sales de calcio, como por ejemplo carbonato de calcio en tabletas y debido a la alta dosis de calcio requerida, tales tabletas están a menudo en la forma de tabletas masticables. Es un reto formular, por ejemplo, tabletas masticables que contienen una sal de calcio, cuyas tabletas tienen un sabor agradable y una sensación aceptable en la boca sin el sabor dominante característico o la sensación de tiza.

Un compuesto que contiene calcio para uso de acuerdo con la invención puede ser, por ejemplo, bisglicino cálcico, acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, maleato citrato de calcio, cornato de calcio, fluoruro de calcio, glubionato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, hidroxapatita de calcio, lactato de calcio, lactobionato de calcio, lactogluconato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, estearato de calcio y fosfato tricálcico. Otras fuentes de calcio pueden ser las sales de calcio solubles en agua, o complejos como por ejemplo alginato de calcio, EDTA de calcio y similares o compuestos orgánicos que contienen calcio tal como, por ejemplo, organofosfatos de calcio. El uso de harina de hueso, dolomita y de otras fuentes de calcio no refinadas es desalentador debido a que estas fuentes pueden contener plomo y otros contaminantes tóxicos. Sin embargo, tales fuentes pueden ser relevantes si se las purifica hasta el grado deseado.

El compuesto que contiene calcio puede ser utilizado solo o en combinación con otros compuestos que contienen calcio.

De interés específico son el bisglicino cálcico, acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, maleato citrato de calcio, cornato de calcio, glubionato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, hidroxapatita de calcio, lactato de calcio, lactobionato de calcio, lactogluconato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, estearato de calcio y fosfato tricálcico. También se pueden utilizar mezclas de diferentes compuestos que contienen calcio. Como parece a partir de los ejemplos dados aquí, el carbonato de calcio y los fosfatos de calcio son especialmente útiles para ser utilizados como compuestos que contienen calcio y el carbonato de calcio, el fosfato tricálcico ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) y el β -fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) tienen un alto contenido de calcio, mientras que el fosfato dicálcico (CaHPO_4) tiene un bajo contenido de calcio pero está disponible en calidades de alta densidad.

De interés particular es el carbonato de calcio y el fosfato de calcio.

Normalmente, una tableta elaborada de acuerdo a la invención contiene una cantidad de compuesto que contiene calcio correspondiente aproximadamente a 100 hasta aproximadamente 1000 mg de Ca tal como, por ejemplo, aproximadamente desde 150 hasta aproximadamente 800 mg, aproximadamente desde 200 mg hasta aproximadamente 700 mg, aproximadamente desde 200 mg hasta aproximadamente 600 mg o aproximadamente desde 200 mg hasta aproximadamente 500 mg de Ca.

Carbonato de calcio

El carbonato de calcio puede estar en tres estructuras cristalinas diferentes: calcita, aragonita y valerita. Mineralógicamente, estas son fase minerales específicas, que se relacionan con los distintos arreglos de los átomos de calcio, carbono y oxígeno en la estructura cristalina. Estas fases distintas influyen sobre la forma y la simetría de las formas del cristal. Por ejemplo, la calcita está disponible en cuatro formas diferentes: escalenoédrica, prismática, esférica y romboédrica, y los cristales de aragonita se pueden obtener, por ejemplo, en formas discretas o tipo racimo de agujas. También están disponibles otras formas tales como, por ejemplo, formas cúbicas (Escoralita 1A + B de la Escora).

Como se observa en los ejemplos dados aquí, una calidad adecuada particular de carbonato de calcio es el carbonato de calcio que tiene un tamaño promedio de partícula de 60 μm o menor tal como, por ejemplo, 50 μm o menor o 40 μm o menor.

Además, una calidad interesante de carbonato de calcio tiene una densidad aparente por debajo de 2 g/mL.

El carbonato de calcio 2064 de Merck (vendido por Merck, Darmstadt, Alemania) que tiene un tamaño promedio de partícula de 10-30 μm , una densidad aparente de 0,4 a 0,7 g/mL, y un área superficial específica de 0,3 m²/g;

ES 2 306 431 T3

El carbonato de calcio 2069 de Merck (vendido por Merck, Darmstadt, Alemania) que tiene un tamaño promedio de partícula de aproximadamente $3,9\ \mu\text{m}$, y una densidad aparente de $0,4$ a $0,7\ \text{g/mL}$;

5 La Escoralita 1A (vendido por Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño promedio de partícula de 5 a $20\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $0,7$ a $1,0\ \text{g/mL}$, y un área superficial específica de $0,6\ \text{m}^2/\text{g}$;

La Escoralita 1 B (vendido por Scora Watrigant SA, France) tiene un tamaño promedio de partícula de 10 - $25\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $0,9$ a $1,2\ \text{g/mL}$, y un área superficial específica de $0,4$ a $0,6\ \text{m}^2/\text{g}$;

10 La Escoralita 1A + B (vendido por Scora Watrigant SA, France) tiene un tamaño promedio de partícula de 7 - $25\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $0,7$ a $1,2\ \text{g/mL}$, y un área superficial específica de $0,35$ a $0,8\ \text{m}^2/\text{g}$;

Pharmacarb LL (vendido por Chr. Hansen, Mahawah New Jersey) L tiene un tamaño promedio de partícula de 12 - $16\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $1,0$ a $1,5\ \text{g/mL}$, y un área superficial específica de $0,7\ \text{m}^2/\text{g}$;

15 Sturcal H (vendido por Specialty Minerals, Bethlehem, Pensilvania) tiene un tamaño promedio de partícula aproximadamente de $4\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $0,48$ a $0,61\ \text{g/mL}$;

20 Sturcal F (vendido por Specialty Minerals, Bethlehem, Pensilvania) tiene un tamaño promedio de partícula aproximadamente de $2,5\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $0,32$ a $0,43\ \text{g/mL}$;

Sturcal M (vendido por Specialty Minerals, Bethlehem, Pensilvania) tiene un tamaño promedio de partícula aproximadamente de $7\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $0,7$ a $1,0\ \text{g/mL}$, y un área superficial específica de $1,5\ \text{m}^2/\text{g}$;

25 Sturcal L (vendido por Specialty Minerals, Bethlehem, Pensilvania) tiene un tamaño promedio de partícula aproximadamente de $7\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $0,78$ a $0,96\ \text{g/mL}$, Sturcal L consiste de cristales con forma escalenoédrica;

30 Socal P2PHV (vendido por Solvay, Bruselas, Bélgica) tiene un tamaño promedio de partícula aproximadamente de $1,5\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $0,28\ \text{g/mL}$, y un área superficial específica de $7,0\ \text{m}^2/\text{g}$. Socal P2PHV consiste de cristales con forma escalenoédrica;

Mikhart 10, SPL, 15, 40 y 65 (vendido por Provencale, Provencale, Francia);

35 Mikhart 10 tiene un tamaño promedio de partícula de $10\ \mu\text{m}$,

Mikhart SPL tiene un tamaño promedio de partícula de $20\ \mu\text{m}$,

Mikhart 15 tiene un tamaño promedio de partícula de $17\ \mu\text{m}$,

40 Mikhart 40 tiene un tamaño promedio de partícula de $30\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $1,1$ a $1,5\ \text{g/mL}$;

Mikhart 65 tiene un tamaño promedio de partícula de $60\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $1,25$ a $1,7\ \text{g/mL}$;

45 Hubercal Elite 500 (vendido por J.M. Huber Corp., EUA) tiene un tamaño promedio de partícula de $5,8\ \mu\text{m}$ y un área superficial específica de $1,8\ \text{m}^2/\text{g}$;

Hubercal Elite 500 (vendido por J.M. Huber Corp., EUA) tiene un tamaño promedio de partícula de $8,2\ \mu\text{m}$ y un área superficial específica de $1,3\ \text{m}^2/\text{g}$.

50 Omyapure 35, (vendido por Omya S.A.S, Paris, Francia) tiene un tamaño promedio de partícula de 5 - $30\ \mu\text{m}$, y un área superficial específica de $2,9\ \text{m}^2/\text{g}$;

55 Calci Pure 250 Heavy, Calci Pure 250 Extra Heavy y Calci Pure GCC HD 212 con un tamaño promedio de partícula de 10 - $30\ \mu\text{m}$, una densidad aparente de $0,9$ - $1,2\ \text{g/mL}$, y un área superficial específica de $0,7\ \text{m}^2/\text{g}$ (vendido por Particle Dynamic Inc., St. Louis Montana).

Fosfato de calcio

60 DI-CAFOS A (CaHPO_4) (vendido por Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Alemania) que tiene un tamaño promedio de partícula aproximadamente de $70\ \mu\text{m}$ y una densidad aparente aproximadamente de $1,3\ \text{g/mL}$ y de naturaleza policristalina y porosa;

DI-CAFOS PA (CaHPO_4) (vendido por Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Alemania) que tiene un tamaño promedio de partícula $< 7\ \mu\text{m}$ y una densidad aparente aproximadamente de $0,9\ \text{g/mL}$.

65 TRI-CAFOS P ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) (vendido por Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Alemania) que tiene un tamaño promedio de partícula $< 6\ \mu\text{m}$ y una densidad aparente aproximadamente de $0,25\ \text{g/mL}$ y de naturaleza policristalina y porosa;

ES 2 306 431 T3

TRI-CAFOS S ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) (vendido por Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Alemania) que tiene un tamaño promedio de partícula de aproximadamente $70\ \mu\text{m}$ y una densidad aparente aproximadamente de $0,5\ \text{g/ml}$;

- 5 CAFOS DB ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) (vendido por Chemische Fabrik Buddenheim KG, Buddenheim, Alemania) que tiene un tamaño promedio de partícula $< 5\ \mu\text{m}$ y una densidad aparente aproximadamente de $0,6\ \text{g/ml}$;

Otras cualidades pueden ser también adecuadas para uso de acuerdo con la invención.

- 10 El contenido del compuesto que contiene calcio en una tableta elaborada de acuerdo con la presente invención está en un rango aproximadamente desde 60% hasta aproximadamente 100% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente desde 65% hasta aproximadamente 98% p/p, aproximadamente desde 70% hasta aproximadamente 95% p/p, aproximadamente desde 75% hasta aproximadamente 95% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p o al menos aproximadamente 75% p/p.

- 15 Normalmente, la dosis de calcio para propósitos terapéuticos o profilácticos es aproximadamente desde 350 mg (por ejemplo, para un recién nacido) aproximadamente hasta 1200 mg (para una mujer lactante) diariamente. La cantidad del compuesto que contiene calcio en las tabletas se puede ajustar para que las tabletas sean adecuadas para administración 1-4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

- 20 Como se mencionó anteriormente, el granulado obtenido por medio de la etapa de granulación del método de acuerdo con la invención puede ser utilizado como tal, pero también es muy adecuado para la fabricación adicional en forma de dosificación sólida como, por ejemplo, tabletas, cápsulas o bolsitas.

- 25 En los ejemplos dados aquí la orientación está dada para cuales parámetros que son importantes a tener en cuenta y cómo seleccionar una configuración adecuada con el propósito de preparar tabletas masticables o tabletas tragables, respectivamente. Con base en esta guía, una persona capacitada en el arte sabrá como ajustar la composición y los diferentes parámetros del proceso con el propósito de obtener un producto deseado que contiene calcio.

- 30 En un aspecto de la invención, el granulado obtenido por medio de la etapa de granulación del presente método está destinado a ser fabricado en tabletas. A menudo es necesario añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, lubricantes) con el propósito de evitar la adherencia y/o el incremento de fluidez del granulado obtenido. Por lo tanto, el método puede comprender también una etapa de mezcla del granulado obtenido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 35 En el evento que se deseen incluir otras sustancias activas diferentes al compuesto que contiene calcio, el método puede incluir también una etapa de añadir una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas al granulado obtenido.

- 40 Tales sustancias incluyen a uno o más nutrientes tales como, por ejemplo, una o más vitaminas o minerales. En una modalidad específica, la sustancia activa adicional es una vitamina D tal como, por ejemplo, vitamina D_3 , vitamina D_2 o derivados de las mismas.

Vitamina D u otras sustancias activas

- 45 Un granulado o tableta elaborados de acuerdo a la invención puede comprender una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa, o puede contener uno o más nutrientes tales como, por ejemplo, una o más vitaminas o minerales. De interés específico son, por ejemplo, vitamina B, vitamina C, vitamina D y/o vitamina K y minerales como por ejemplo, zinc, magnesio, selenio, etc.

- 50 De interés particular son uno o más compuestos de vitamina D tales como, por ejemplo, Vitamina D_2 (ergocalciferol) y Vitamina D_3 (colecalciferol) incluida la vitamina D_3 seca, 100 CWS vendido por Roche y vitamina D_3 seca 100 GFP vendido por BASF.

- 55 Además de su acción sobre el calcio y la homeostasis esquelética, la vitamina D está involucrada en la regulación de varios sistemas principales en el organismo. Las acciones de la vitamina D son medicadas en el genoma por medio de un complejo formado por la vitamina D $1,25\text{-(OH)}_2$ producida principalmente en el riñón, con el receptor de la vitamina D (VDR). El último está ampliamente distribuido en muchos tipos de células. El complejo vitamina D $1,25\text{-(OH)}_2$ /VDR tiene importantes papeles reguladores en la diferenciación celular y en el sistema inmune. Algunas de estas acciones son probablemente dependientes de la habilidad de ciertos tejidos diferentes al riñón para producir vitamina D $1,25\text{-(OH)}_2$ localmente y actuar como una paracrina (Adams JS y colaboradores, Endocrinology 1996; 137:4514-7).

- 65 En humanos, la deficiencia de vitamina D resulta en raquitismo en niños y en osteomalacia en adultos. La anomalía básica es una demora en la velocidad de mineralización fuera del osteoide mientras es fijada por el osteoblasto (Peacock M. London Livingstone, 1993: 83-118). No es claro si esta demora es debida a una falla de un mecanismo que depende de la vitamina D $1,25\text{-(OH)}_2$ en el osteoblasto o a un suministro reducido de calcio y de fosfato secundario a la mala absorción o a una combinación de ambos. Acompañando a la demora en la mineralización, existe un sumi-

nistro reducido de calcio y de fosfato, un hiperparatiroidismo severo secundario con hipocalcemia e hipofosfatemia y una mayor rotación ósea.

La insuficiencia de vitamina D, la fase preclínica de la deficiencia de vitamina D, también causan un suministro reducido de calcio e hiperparatiroidismo secundario, a pesar de un grado más suave que el encontrado con deficiencia. Si este estado permanece crónico, resulta en osteopenia. El proceso bioquímico causante de este estado de insuficiencia de calcio es probablemente un nivel inapropiado de vitamina D $1,25-(OH)_2$ debido a una reducción en su sustrato 25-OHD (Francis RM y colaboradores, Eur J Clin invest 1983; 13:391-6). El estado de insuficiencia de vitamina D se encuentra más comúnmente en la vejez. Con la edad se presenta una disminución en suero de la vitamina D 25-OH debido a una menor exposición a la luz solar y posiblemente a una menor síntesis en la piel. Además, en la ancianidad, la condición está exacerbada por una disminución en la ingesta de calcio y una disminución paradójica en la absorción de calcio. La reducción en la función renal con la edad da lugar a una producción reducida de vitamina D $1,25-(OH)_2$ puede ser un factor contribuyente. Existen una cantidad de estudios de los efectos de la adición de vitamina D sobre la pérdida ósea en la vejez. Algunos son sin la adición de calcio y otros son con adición de calcio. Parece a partir de los estudios que aunque la adición de vitamina D es necesaria para revertir la deficiencia y la insuficiencia, es aún más importante en lo que respecta al esqueleto proveer una adición de calcio ya que el principal defecto del esqueleto es la deficiencia en calcio. En la literatura basada en ensayos clínicos, los recientes hallazgos sugieren una tendencia a necesitar dosis más altas de vitamina D para los pacientes mayores (Compston JE. BMJ 1998; 317:1466-67). Un estudio abierto cuasi aleatorio de inyecciones anuales de 150.000-300.000 IU de vitamina D (correspondientes aproximadamente a 400-800 IU/día) mostró una reducción significativa en la tasa total de fracturas pero no en la tasa de fracturas de cadera en pacientes tratados (Heikinheimo RJ y colaboradores, Calcif Tissue Int 1992; 51:105-110).

Como parece a partir de lo anterior, es de interés una combinación de calcio y de vitamina D. Las Raciones Diarias Recomendadas (RDA) de calcio y de vitamina D3 son las siguientes (Comisión Europea. Reporte sobre Osteoporosis en la Comunidad Europea. Acción para la prevención. Oficina para las Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, Luxemburgo 1998):

	Grupo	Edad (años)	Calcio (mg)*	Vitamina D ₃ (µg)
30	Recién nacidos	0 - 0,5	400	10 - 25
		0,5 - 1,0	360 - 400	10 - 25
	Niños	1,0 - 3,0	400 - 600	10
35		4,0 - 7,0	450 - 600	0 - 10
	Hombres	8,0 - 10	550 - 700	0 - 10
		11 - 17	900 - 1000	10
40		18 - 24	900 - 1000	0 - 15
		25 - 65	700 - 800	0 - 10
	Mujeres	65+	700 - 800	10
45		11 - 17	900 - 1000	0 - 15
		18 - 24	900 - 1000	0 - 10
		25 - 50	700 - 800	0 - 10
		51 - 65	800	0 - 10
50		65+	700 - 800	10
	Embarazadas	700 - 900	10	
	Lactantes	1200	10	

* La RDA de calcio varía de país a país y está siendo reevaluada en muchos países

55

La vitamina D es muy sensible a la humedad y está sometida a degradación. Por lo tanto, la vitamina D es administrada a menudo en una matriz protectora. De esta forma, cuando se preparan las tabletas que contienen vitamina D, es de la mayor importancia que las fuerzas de compresión aplicadas durante la etapa de tableteo no disminuyan el efecto protector de la matriz y por lo tanto afectar la estabilidad de la vitamina D. Con este propósito, la combinación de los diferentes ingredientes en un granulado o tableta elaborados de acuerdo con la invención, a probado ser muy adecuada en aquellos casos en donde la vitamina D es incorporada también en la composición ya que es posible emplear una fuerza de compresión relativamente baja durante el tableteo y lograr aún una tableta con resistencia mecánica adecuada (resistencia a la trituration, friabilidad, etc.).

65

Por lo tanto, se lleva a cabo la etapa de compresión con una fuerza de compresión que se ajusta con respecto al diámetro y a la altura deseados de la tableta para que la fuerza de compresión aplicada sea al menos de 50 kN, al

ES 2 306 431 T3

menos aproximadamente 40 kN, al menos aproximadamente 30 kN o al menos aproximadamente 25 kN tal como al menos aproximadamente 20 kN.

En una modalidad específica, la invención provee una tableta que comprende:

- i) un compuesto que contiene calcio como sustancia activa,
- ii) una vitamina D, y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Más específicamente, la tableta puede comprender:

- i) al menos 200 mg del compuesto que contiene calcio (rango normal 200-1500 mg),
- ii) al menos 5 μ g de vitamina D (rango normal 5 - 100 μ g - 1 μ g = 40 IU), y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad específica, la invención provee una tableta que comprende:

- i) aproximadamente desde 50% hasta aproximadamente 90% p/p del compuesto que contiene calcio,
- ii) aproximadamente desde 0,00029% hasta aproximadamente 0,0122% p/p de una vitamina D, y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

con la condición de que la cantidad total de ingredientes corresponda aproximadamente al 100% p/p.

En particular, la tableta puede comprender:

- i) aproximadamente desde 50% hasta aproximadamente 90% p/p del compuesto que contiene calcio,
- ii) aproximadamente desde 5 hasta aproximadamente 40% p/p de un agente edulcorante,
- iii) aproximadamente desde 0,12% hasta aproximadamente 4,9% p/p de una vitamina D que incluye una matriz protectora,
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

con la condición de que la cantidad total de ingredientes corresponda aproximadamente al 100% p/p.

Preparación de una tableta de acuerdo con la invención

El método de acuerdo con la invención puede comprender también la compresión de un granulado obtenido como se describió aquí opcionalmente en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En general, se pueden preparar las tabletas por medio de cualquier proceso adecuado conocido por una persona capacitada en el arte con la condición de que el granulado se obtenga por medio de granulación de fusión. Una persona capacitada en el arte sabrá como emplear las diferentes técnicas opcionalmente con las directrices de The Science and Practice of Pharmacy de Remington (2003).

Normalmente, la cantidad del compuesto que contiene calcio en una tableta corresponde aproximadamente desde 100 hasta aproximadamente 1000 mg de Ca tal como, por ejemplo, aproximadamente desde 150 hasta aproximadamente 800 mg, aproximadamente desde 200 hasta aproximadamente 700 mg, aproximadamente desde 200 hasta aproximadamente 600 mg o aproximadamente desde 200 hasta aproximadamente 500 mg de Ca.

En una modalidad específica de la invención, la resistencia a la trituración de las tabletas se ajusta balanceando al menos:

- i) la concentración de sorbitol contenida en la composición que incluye al compuesto que contiene calcio,
- ii) la concentración de xilitol contenida en la composición que incluye al compuesto que contiene calcio,

iii) la concentración de sorbitol añadida extragranularmente al granulado,

iv) la concentración de xilitol añadida extragranularmente al granulado.

5 *Excipientes farmacéuticamente aceptables*

En el presente contexto, el término “excipiente farmacéuticamente aceptable” está destinado a denotar cualquier material, que sea inerte en el sentido en que no tiene sustancialmente por sí mismo ningún efecto terapéutico y/o pro-
10 filáctico. Se puede añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable a la sustancia activa de la droga con el propósito de hacer lo posible para obtener una composición farmacéutica, que tenga propiedades técnicas aceptables.

El compuesto que contiene calcio es normalmente mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente acep-
tables antes de la compresión en tabletas. Tales excipientes incluyen a aquellos normalmente utilizados en la formu-
lación de formas sólidas de dosificación tales como, por ejemplo, agentes de relleno, aglomerantes, desintegrantes,
15 lubricantes, saborizantes, agentes colorantes, incluidos edulcorantes, agentes ajustadores de pH, agentes amortigua-
dores, agentes estabilizantes, etc. A continuación se dan ejemplos de excipientes adecuados para ser utilizados en una
tableta preparada de acuerdo a la presente invención.

20	Excipiente	Concentración [% de formulación]
	Agentes edulcorantes	5 - 40, si está presente
	Edulcorantes artificiales	0,05 - 0,3, si está presente
25	Saborizantes	0,1 - 3, si está presente
	Agentes desintegrantes	0,5 - 5, si está presente
	Deslizantes y lubricantes	0,1 - 5, si está presente
	Rellenos/diluyentes/aglomerantes	0,1 - 40, si está presente
30	Agentes formadores de película	0,1 - 5, si está presente
	Aditivos para película	0,05 - 5, si está presente

35 Como se aprecia a partir de los ejemplos dados aquí, el uso de xilitol parece que resulta en tabletas que tienen una
pobre resistencia a la trituración. Se puede obtener una mejora de la resistencia a la trituración por medio de la adición
de un granulado que contiene sorbitol (especialmente una mezcla de granulados, cada uno con un contenido de 15% de
alcohol de azúcar). Por lo tanto, en modalidades específicas la composición incluye al compuesto que contiene calcio
40 comprende además:

i) sorbitol y/o

ii) xilitol.

45 Un método de acuerdo a la invención puede comprender también la etapa de añadir xilitol y/o sorbitol al granulado
obtenido (esto es, después del proceso de granulación por fusión).

Agentes edulcorantes

50 Los ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen dextrosa, eritritol, fructosa, glicerina, glucosa, inositol, isomalta,
lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, etc. Sorbitoles, por ejemplo,
Neosorb P100T, Sorbidex P16680 y Sorbogem Fines Crystalline Sorbitol vendidos por Roquette Freres, Cerestar y
SPI Polyols Inc. respectivamente. Maltisorb P90 (maltitol) vendido por Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin
55 CM (fructosa) y Lactitol CM50 vendido por Danisco Sweeteners, Isomalt ST-PF, Gaio Tagatose y Manitol vendidos
por Palatinit, Aria Foods y Roquette, Freres respectivamente. El sorbitol tiene un efecto edulcorante (comparado con
la sacarosa) de 0,55; el maltitol que tiene un efecto edulcorante ≤ 1 ; el xilitol que tiene un efecto edulcorante de 1,
la isomalta que tiene un efecto edulcorante $< 0,5$, etc. El efecto edulcorante puede ser valioso en conexión con la
escogencia de los agentes edulcorantes individuales. De este modo, si se desean un menor peso y volumen en el peso
60 de la tableta, es adecuado escoger un agente edulcorante que tenga un efecto edulcorante alto.

Edulcorantes artificiales

Acesulfam potasio, alitame, aspartame, ácido ciclámico, sal ciclamato (por ejemplo, ciclamato de calcio, ciclama-
to de sodio), neohesperidina dihidrochalcona, clorhidrato de neohesperidina, sacarina, sal de sacarina (por ejemplo,
65 sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio), sucralosa, taumatina y mezclas de las
mismas.

ES 2 306 431 T3

Sabores

Aprocot, Limón, Limón/Lima, Lima, Naranja, Mandarina, tal como Aprocot 501.110 AP0551, Limón 501.051 TP0551, Limón 501.162 AP0551, Limón/Lima 501.053 TP0551, Lima 501.054 TP0551, Naranja 501.071 AP0551, Naranja TP0551, Naranja 501.434 P0551, Mandarina 501.AP0551, Limón Durarome 501.282 TDI1091 vendido por Firmenich, Kerpen, Alemania o Saborizante de Lima Jugosa T3602 vendido por TasteTech, Bristol, Inglaterra o Sabor de Lima Limón Permaseal 11029-31, Sabor de Limón Permaseal 12028-31, Sabor de Limón Ultradseal 96918-71 vendido por Givaudan Schweiz AG, Kempthal, Schweiz o Sabor de Limón en Polvo 605786, Sabor de Limón en Polvo 605897 vendido por Frey + Lau GmbH, Henstedt-Ulzburg, Alemania.

Agentes Desintegrantes

Ácido alginico - alginatos, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 vendido por Shin-Etsu Chemical Co.) y celulosa microcristalina, polacrín de potasio o de sodio, ácido poliacrílico, policarbofil, polietilén glicol, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); carboximetil almidón sódico (por ejemplo, Primogel® y Explotab®), croscarmelosa sódica (esto es, sal entrelazada de carboximetilcelulosa sódica; por ejemplo, Ac-Di-Sol®), Glicolato sódico de almidón, almidones (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz), almidón pregelatinizado.

Aquellos capacitados en el arte apreciarán que es deseable para las tabletas comprimibles que se desintegren dentro de 30 minutos, más deseablemente dentro de 15min, lo más deseable dentro de 5 min; por lo tanto, el desintegrante utilizado preferiblemente resulta en la desintegración de la tableta dentro de 30 minutos, más preferiblemente dentro de 15 min, lo más preferible dentro de 5 min. Sin embargo, para tabletas solamente implica a las masticables, se permite un tiempo de desintegración más largo.

Agente efervescente (por ejemplo, una mezcla de bicarbonato de sodio (carbonatos, metal alcalino, metal alcalinotérreo) y ácido cítrico (ácido tartárico, ácido fumárico, etc.)).

Deslizantes y lubricantes

Se pueden incorporar deslizantes y lubricantes tales como ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos con altas temperaturas de fusión, aceites vegetales hidrogenados, sílice coloidal, estearil fumarato de sodio, polietilén glicoles y sulfatos de alquilo.

Los lubricantes adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y similares. Preferiblemente, se utiliza estearato de magnesio.

Rellenos/diluyentes/aglomerantes

Dextrinas, maltodextrinas (por ejemplo, Lodex® 5 y Lodex® 10), dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, eritritol, isomalta, lactitol, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por atomización, α -lactosa, β -lactosa, Tablelose®, diferentes grados de Pharmatose®, Microtose o Fast-Floc®), maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 vendidos por Shin-Etsu Chemical Co.), celulosa microcristalina (por ejemplo, diferentes grados de Avicel®, tales como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocoel®, Vivacel®, Ming Tai® y Solka-Floc®), almidones o almidones modificados (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón pregelatinizado), polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, agar (por ejemplo, alginato de sodio), fosfato ácido de calcio, fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato básico de calcio, fosfato ácido de calcio), sulfato de calcio, carboxialquilcelulosa, dextratos, fosfato dibásico de calcio, gelatina, goma arábiga, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, metilcelulosa, polietilén glicol, óxido de polietileno, polisacáridos, por ejemplo dextrano, polisacárido de soja, carbonato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de sodio.

Tensoactivos/reforzadores

Se pueden emplear tensoactivos tales como

No iónicos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, monoisoestearato de sorbitan, monolaurato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, trioleato de sorbitan, gliceril monooleato y polivinilalcohol),

aniónico (por ejemplo, docusato sódico y lauril sulfato de sodio)

catiónico (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cetrimida).

ES 2 306 431 T3

Ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres grasos, por ejemplo:

oleato de etilo, oleato de sodio, ácido láurico, laurato de metilo, ácido oleico, caprato de sodio

- 5 Sulfosuccinato de dioctil calcio, sulfosuccinato de dioctil potasio, bromuro de dodecil trimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de trimetiltetradecilamonio, éteres de polioxietileno (polioxietilen-9-lauril éter), dodecil sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio, laurato de sodio, 5-metoxisalicilato de sodio,

salicilato de sodio;

10

sales biliares, por ejemplo:

desoxicolato de sodio, ácido desoxicólico, colato de sodio, ácido cólico, glicocolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio;

15

citoadhesivos, por ejemplo:

lectinas (por ejemplo, Aglutinina de Lycopersicon Esculentum, Aglutinina de Germen de Trigo, Aglutinina de Urtica Dioica).

20

Aminoácidos N-acilados (especialmente el ácido N-[8-(2-hidroxi-4-metoxi)benzoil]amino caprílico (4-MOAC), el ácido 4-[4-(2-hidroxibenzoil)amino]butírico, N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]-caprilato de sodio);

fosfolípidos, por ejemplo:

25

hexadecilfosfocolina, dimiristoilfosfatidilglicerol, lisofosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, 1,2-di(2,4-octadecadienoil)-sn-glicerol-3-fosforilcolina y fosfatidilcolinas (por ejemplo, didecanoil-L-fosfatidilcolina, dilauroilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilcolina), lisofosfatidilcolina es de particular interés;

ciclodextrinas, por ejemplo:

30

β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropil β -ciclodextrina, metil ciclodextrina; especialmente la dimetil- β -ciclodextrina es de interés particular;

derivados de ácido fusídico, por ejemplo:

35

taurodihidrofusidato de sodio, glicodihidrofusidato de sodio, fosfato-dihidrofusidato de sodio; especialmente el taurodihidrofusidato de sodio es de interés particular;

otros:

40

sales de sodio por ejemplo del ácido glicirrízico, ácido cáprico, alcanos (por ejemplo, azacicloalcanos), aminas y amidas (por ejemplo, N-metilpirrolidona, Azona), aminoácidos y compuestos de aminoácidos modificados (por ejemplo, acetil-L-cisteína), polioles (por ejemplo, propilén glicol, hidrogeles), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxidos), terpenos (por ejemplo, carvona), glicirrizinato de amonio, ácido hialurónico, isopropil miristato, n-lauril-beta-D-maltopiranosido, saponinas, cloruro de DL-octanonilcarnitina, cloruro de palmitoil-DL-carnitina, cloruro de DL-estearoilcarnitina, acilcarnitinas, cloruro de etilendiaminodihidro, fosfato-dihidrofusidato, CAP sódico); especialmente n-lauril-beta-D-maltopiranosido es de interés particular, péptido alfa 1000, péptido de PM<1000 que contiene al menos 6 mol % de ácido aspártico y glutámico, jalea real descompuesta, prebiótica, butirato, ácido butírico, vitamina D2, vitamina D3, hidroxivitamina D3, 1,25-dihidroxivitamina D3, espirulina, proteoglicano, hidrolizado de soja, lisina, ácido láctico, difructosa anhídrida, vilitol Ca-(lactato), hidrolizado de caseína en particular un caseinoglicomacropéptido, ionización negativa de CaCO₃, ácido acetilsalicílico, vitamina K, creatina.

50

Agentes formadores de película

- 55 La forma de dosificación puede tener un recubrimiento. Los formadores de película hidrofílica tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, HPMC E5, HPMC E15), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polidextrosa y maltodextrina, SepifilmTM y SepifilmTM LP vendidos por Seppic S.A., Pharmacoat[®] vendido por Shin-Etsu Chemical Co, Opadry[®] vendido por Colorcon y Kolicoat[®] vendido por BASF.

Aditivos para película

60

Monoglicerido acetilado, acetiltributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriétilo, benzoato de bencilo, estearato de calcio, aceite de ricino, cetanol, clorobutanol, dióxido de sílice coloidal, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil oxalato, dietil malato, dietil maleato, dietil malonato, dietil fumarato, dietil ftalato, dietil sebacato, dietil succinato, dimetilftalato, dioctil ftalato, glicerina, gliceroltributirato, gliceroltriacetato, gliceril behanato, gliceril monoestearato, aceite vegetal hidrogenado, lecitina, leucina, silicato de magnesio, estearato de magnesio, polietilén glicol, propilén glicol, polisorbato, silicona, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, triacetina, tributil citrato, trietil citrato, estearato de zinc, cera.

65

Otros aspectos de la invención

La presente invención también se relaciona con granulados y formas de dosificación sólida obtenidos por medio del método de la invención. Más específicamente, la presente invención provee un granulado que incluye a un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración al menos del 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y en donde el granulado ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

una composición que contiene una vitamina D en mezcla con un granulado que incluye a un compuesto que con-
10 tiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración
de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y en donde el
granulado que contiene calcio ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

una composición que contiene una vitamina D2 y/o D3 en mezcla con un granulado que incluye un compuesto
15 que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concen-
tración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y en
donde el granulado que contiene calcio ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

un granulado que incluye una vitamina D y un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y en donde el granulado que contiene calcio ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

un granulado que incluye un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y un alcohol de azúcar en una concentración de al menos 5% p/p, y en donde el granulado ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

un granulado que incluye un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y un alcohol de azúcar en una concentración de al menos 10% p/p, y en donde el granulado ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

un granulado que incluye un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y un alcohol de azúcar en una concentración de al menos 15% p/p, y en donde el granulado ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

un granulado que incluye un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y un alcohol de azúcar en una concentración de al menos 20% p/p, y en donde el granulado ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

un granulado que incluye un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio
45 o una mezcla de los mismos, en una concentración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y un alcohol de azúcar en una concentración aproximadamente del 25% p/p, y en donde el granulado ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

una composición que contiene una vitamina D en mezcla con un granulado que incluye un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y un alcohol de azúcar en una concentración de al menos 5% p/p, y en donde el granulado que contiene calcio ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

55 una composición que contiene una vitamina D en mezcla con un granulado que incluye un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y un alcohol de azúcar en una concentración de al menos 10% p/p, y en donde el granulado que contiene calcio ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

una composición que contiene una vitamina D en mezcla con un granulado que incluye un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración de al menos 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 70% p/p, al menos 75% p/p, o al menos 80% p/p y un alcohol de azúcar en una concentración de al menos 15% p/p, y en donde el granulado que contiene calcio ha sido obtenido por medio del método de acuerdo con la presente invención;

una composición que contiene una vitamina D en mezcla con un granulado que incluye un compuesto que contiene calcio, notablemente carbonato de calcio o fosfato de calcio o una mezcla de los mismos, en una concentración de al

ES 2 306 431 T3

Además, la invención provee tabletas, notablemente tabletas masticables, que contienen uno o más de los granulados anteriormente mencionados o composiciones.

La invención es ilustrada además en los siguientes ejemplos no limitantes.

5 *Materiales y métodos*

Métodos

Resistencia a la tritución: De acuerdo con Ph. Eur. 2.9.8

Altura de la tableta: Utilizando un Micro 2000 (fabricado por Moore & Wright (Sheffield) Ltd.)

En los siguientes ejemplos, se han empleado los siguientes materiales:

Flujo principal de Escoralita 1B	Scora Watrigant S.A., Francia	Carbonato de calcio
Xylitol CM 50	Danisco Sweeteners, Kotka, Finlandia	Xilitol
Kollidon 30	BASF AG, Ludwigshafen, Alemania	Polivinilpirrolidona 30 (PVP 30)
Estearato de magnesio	Peter Greven Netherland C.V	Estearato de magnesio
Neosorb P100T	Roquette Freres, Estrem, Francia	Sorbitol
Isomalt ST-PF	Palatinit	Isomalt
Manitol 60	Roquette Freres, Estrem, Francia	Manitol

Los siguientes ejemplos no limitantes están diseñados para ilustrar la invención. Con el propósito de proveer una guía para una persona capacitada en el arte de cómo seleccionar parámetros para el proceso así como cómo seleccionar ingredientes adecuados así como las calidades adecuadas de los mismos, los presentes ejemplos están enfocados principalmente en una composición relativamente fija de ingredientes. Sin embargo, una persona capacitada en el arte sabrá cómo ajustar los parámetros del proceso así como los ingredientes y las calidades de los mismos, con base en lo expresado aquí. Por lo tanto, la presente invención no se limita a las composiciones específicas mencionadas en los ejemplos más abajo.

Ejemplo 1

Granulación por fusión, impacto de diferentes alcoholes de azúcar sobre el tamaño de partícula del granulado, resistencia a la tritución de la tableta y altura de la tableta

Se mezclaron el carbonato de calcio y el alcohol de azúcar en un mezclador de volteo Bohle a 25 rpm durante 15 minutos, tamaño del lote aproximadamente 2 kg. Se granuló por fusión esta mezcla por medio del uso de una extrusora de doble tornillo Leistritz MIC 27GU28D, 8,4 kW. Los parámetros de proceso utilizados y las composiciones se observan en la tabla 1.

TABLA 1

Tipo de alcohol de azúcar	Concent. %	Flujo del polvo g/min	Velocidad del tornillo rpm	Perfil de temperatura, segmentos; °C						
				inicio	2	3	4	5	6	fin
Sorbitol	15	100	100	60	120	120	120	120	150	150
Isomalt	15	100	100	87	170	170	170	170	190	190
Xilitol	15	100	100	60	120	120	120	120	150	150
Manitol	15	100	100	87	170	170	170	170	190	190

Se enfriaron los granulados a temperatura ambiente y se los caracterizó por medio de análisis granulométrico. El resultado del análisis granulométrico se observa en la Figura 1; se utilizaron los siguientes tamices: 1000 μm , 500 μm , 300 μm , 250 μm , 180 μm y 125 μm .

ES 2 306 431 T3

Se elaboró una mezcla que contienen una combinación 1:1 de los granulados de sorbitol y xilitol por medio del uso de un mezclador de volteo Erweka a 127 rpm durante 5 minutos, tamaño de lote entre 0,5 kg y 1 kg.

- Se mezclaron los granulados con 0,35% p/p de estearato de magnesio por medio del uso de un mezclador de volteo Erweka a 27 rpm durante 5 minutos, tamaño de lote entre 0,5 kg y 2 kg. Se elaboraron las tabletas por medio del uso de una prensa rotatoria instrumentada Korsch PH106 y punzones redondos de 14 mm.

Objetivo de la masa de la tableta: 1200 mg

- Objetivo de la fuerza de compresión: 10 kN, 17 kN y 24 kN.

rpm de la mesa del troquel: 20

- Se caracterizaron las tabletas por medio de la resistencia a la trituration y la altura de la tableta medidos dos días después de la fabricación.

- Los resultados se observan en las Figuras 2 y 3 a partir de las cuales se observa que las tabletas que contienen manitol y sorbitol tienen la resistencia más alta a la trituration comparadas con las tabletas que contienen xilitol. Además, utilizando una mezcla de sorbitol y de xilitol resulta en tabletas con resistencias a la trituration entre aquellas del sorbitol y el xilitol, mientras que el uso del xilitol resulta en tabletas con pobre resistencia a la trituration.

El uso de isomalta provoca un incremento en la altura de la tableta y en la resistencia a la trituration entre aquellas del sorbitol y la mezcla sorbitol/xilitol.

- Los resultados muestran que el sorbitol y el manitol dan como resultado tabletas muy duras (por encima de 200 N) aún con una fuerza de compresión relativamente baja (aproximadamente 17 kN) mientras que el uso del xilitol da como resultado tabletas con una resistencia muy baja a la trituration (por debajo de 50 N con una fuerza de compresión aproximadamente de 23 kN). Sin embargo, se puede manipular la resistencia a la trituration por medio de la mezcla de sorbitol y de xilitol; este es también el caso para las mezclas de manitol y de xilitol.

- Las tabletas duras se deberán a la baja altura de las mismas incrementando la facilidad para tragar las tabletas, lo cual será una ventaja para las tabletas que contiene grandes cantidades de ingredientes activos.

- Sin embargo, las tabletas más grandes se deben a la dureza relativamente menor (y mayor porosidad) deseable cuando se elaboran las tabletas masticables. Por lo tanto, puede ser de interés la mezcla de sorbitol y de xilitol.

- En la tabla 2 siguiente, se observa la relación entre el alcohol de azúcar empleado y la altura de la tableta y la resistencia a la trituration empleando diferentes fuerzas de compresión. Se da una puntuación correspondiente a 1-5 y con respecto a la altura de la tableta, una puntuación de 1 corresponde a la tableta más baja y 5 a la más alta, mientras que con respecto a la resistencia a la trituration, una puntuación de 1 corresponde a la resistencia más alta a la trituration y 5 a la más baja.

TABLA 2

	Altura de la tableta			Resistencia a la trituration		
	10 kN	17 kN	24 kN	10 kN	17 kN	24 kN
xilitol	3	4	4	5	5	5
sorbitol	1	1	1	2	2	1
xilitol/sorbitol	2	2	3	4	4	4
manitol	4	3	2	1	1	1
isomalta	5	5	5	3	3	3

- La tabla mostrada anteriormente proporciona una guía de cómo seleccionar un alcohol de azúcar que sea adecuado para uso dependiendo del tipo deseado de forma de dosificación. Por lo tanto, en el caso de una tableta adecuada para administración oral y destinada a ser tragada, es importante obtener tabletas que sean lo más pequeñas posibles y al mismo tiempo deben tener la suficiente robustez para resistir la manipulación normal de las tabletas. Además, debido a la sensación en la boca y al sabor de las tabletas, no se deben desintegrar ya en la boca, esto es, no deben tener una resistencia muy baja a la trituration. A partir de la tabla se observa que los alcoholes de azúcar, por ejemplo del tipo del sorbitol y del manitol, son adecuados para esta aplicación utilizando el aparato de doble tornillo para la preparación del granulado. En contraste con esto, los alcoholes de azúcar por ejemplo del tipo de la isomalta, y una combinación de xilitol y sorbitol parece ser la escogencia en el caso de las tabletas masticables con tal de que el sabor y la sensación en la boca sean aceptables.

ES 2 306 431 T3

Claramente a partir de la Figura 1, la distribución de tamaños de partícula (psd) para el granulado que contiene isomaltita contiene más partículas gruesas (por encima de $1000\ \mu\text{m}$) que los otros tres alcoholes de azúcar.

Con base en un análisis sensorial preliminar, y sin estar ligado a la teoría, las partículas de carbonato de calcio parecen estar parcialmente embebidas en el granulado del alcohol de azúcar. Esto significa que el proceso de granulación por fusión y el siguiente proceso de tableteo dan como resultado una matriz de alcohol de azúcar que contiene al carbonato de calcio.

Ejemplo 2

Granulación por fusión, impacto de diferentes concentraciones de alcoholes de azúcar sobre el tamaño de partícula del granulado, la resistencia a la tritución de la tableta y la altura de la tableta

Se elaboraron y caracterizaron los granulados y las tabletas de acuerdo con el Ejemplo 1. Los parámetros y las composiciones del proceso utilizado se observan en la Tabla 3.

TABLA 3

Tipo de alcohol de azúcar	Concent. %	Flujo del polvo g/min	Velocidad del tornillo rpm	Perfil de temperatura, segmentos; °C						
				inicio	2	3	4	5	6	fin
sorbitol	10	100	100	60	120	120	120	120	150	150
sorbitol	15	100	100	60	120	120	120	120	150	150
xilitol	10	100	100	60	120	120	120	120	150	150
xilitol	15	100	100	60	120	120	120	120	150	150
xilitol	20	100	100	60	120	120	120	120	150	150

Se elaboraron mezclas que contienen una combinación 1:1 de granulados de sorbitol (10% p/p) y xilitol (10% p/p) una mezcla 1:1 de granulados de sorbitol (15% p/p) y xilitol (15% p/p) por medio del uso de un mezclador de volteo Erweka a 27 rpm durante 5 minutos, tamaño del lote entre 0,5 kg y 1 kg.

Los resultados se observan en las Figuras 4 y 5 y en la Tabla 4 más abajo.

El análisis de los resultados obtenidos con xilitol, sorbitol y la mezcla sorbitol/xilitol, y los lotes de referencia (lecho fluido y mezclador de alto esfuerzo cortante) muestra que:

- Todas las concentraciones de xilitol dan como resultado tabletas con pobre resistencia a la titulación aunque concentraciones crecientes condujeron a incrementar la resistencia de la tableta a la tritución,
- Las concentraciones crecientes de sorbitol incrementan la resistencia de las tabletas a la tritución.
 - o Fuerzas de compresión por encima de 17 kN dan como resultado alta resistencia de las tabletas a la tritución.
- Las mezclas 1:1 de 15% de sorbitol y 15% de xilitol conducen a resistencias intermedias de las tabletas a la tritución. Este efecto es menos pronunciado para mezclas 1:1 de 10% de sorbitol y 10% xilitol.
- El uso de alcoholes de azúcar como aglomerantes en la granulación por fusión da como resultado tabletas con una altura de tableta significativamente menor y una mayor resistencia de las tabletas a la tritución que las tabletas basadas en una granulación en húmedo en granulados en lecho fluido y en un mezclador de alto esfuerzo cortante. Además, se requieren concentraciones mucho menores de alcoholes de azúcar para el proceso de granulación por fusión que para el proceso de lecho fluido o con el mezclador de alto esfuerzo cortante.
- Una concentración creciente de alcohol de azúcar disminuye la altura de la tableta. Sin embargo, el impacto es menos pronunciado para el xilitol.
- Una concentración creciente de alcohol de azúcar incrementa el tamaño de partícula del granulado (Figura 8).

ES 2 306 431 T3

En conclusión, el proceso de acuerdo con la presente invención hace posible preparar un granulado que sea adecuado para ser utilizado en la preparación de tabletas, notablemente tabletas masticables que también son tragables. Primero que todo, es posible obtener un tamaño reducido de la tableta comparado con el proceso de granulación húmeda, por ejemplo del tipo de un proceso en lecho fluido (ver, por ejemplo, WO 02/23973) y de un proceso con mezclador de alto esfuerzo cortante (FR 2 724 844 de Innothera), que hace que la tableta sea más convenientemente masticada por el paciente o permitir que el paciente trague la tableta. Se obtiene una reducción en el tamaño sin incrementar la dureza de la tableta. Por el contrario, parece que la dureza (expresada como la resistencia a la trituration) disminuye ligeramente con excepción de las tabletas con base en 15% de sorbitol, esto es, las tabletas pueden ser también mucho más fáciles de masticar.

TABLA 4

	Altura de la tableta			Resistencia a la trituration		
	10 kN	17 kN	24 kN	10 kN	17 kN	24 kN
Alcohol de azúcar						
10% de sorbitol	3	2	2	4	4	4
15% de sorbitol	1	1	1	1	1	2
10% de xilitol	7	7	7	9	9	9
15% de xilitol	4	5	5	8	8	8
20% de xilitol	6	6	6	6	6	6
10% de sorbitol/xilitol	5	4	4	7	7	7
15% de sorbitol/xilitol	2	3	3	5	5	5
Sorbitol 23,86% en lecho fluido	9	9	9	2	2	1
Sorbitol 23,86% en mezclador de alto esfuerzo cortante	8	8	8	3	3	3

Ejemplo 3

Granulación por fusión, impacto del amasado sobre el tamaño de partícula del granulado, la resistencia de la tableta a la trituration y la altura de la tableta

Se elaboraron granulados y tabletas utilizando el extrusor de doble tornillo Leistritz MIC 27GU28D con y sin una zona de amasado insertada. Se caracterizaron las tabletas de acuerdo al Ejemplo 1. Los parámetros y las composiciones del proceso utilizado se observan en la Tabla 5.

TABLA 5

Tipo de alcohol de azúcar	Conc %	Flujo del polvo g/min	Amasado	Placa del troquel (vendida)	Vel. del tornillo rpm	Perfil de temperatura, segmentos; °C						
						inicio	2	3	4	5	6	fin
xilitol	15	100	-	-	100	60	120	120	120	120	150	150
xilitol	15	40	+	-	100	90	120	150	150	150	120	110

Los resultados se observan en las Figuras 6 y 7.

El análisis de impacto del amasado muestra que:

- El amasado da como resultado tabletas con mayor resistencia a la trituration,
- El amasado da como resultado mayor altura de las tabletas.

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 0028973 A [0005]
- WO 0223973 A [0138]
- WO 9609036 A [0007]
- FR 2724844 [0138]

Literatura citada en la descripción que no es de patente

- CAMPBELL AK. *Clin Sci*, 1987, vol. 72, 1-10 [0034]
- EBASHI S. *Proc R Soc Lond*, 1980, vol. 207, 259-86 [0034]
- BURGOYNE RD. *Biochim Biophys Acta*, 1984, vol. 779, 201-16 [0035]
- BOSKEY AL. *Springer*, 1988, 171-26 [0035]
- DAWSON-HUGHES B. *Am J Clin Nut*, 1991, vol. 54, 274-80 [0038]
- ADAMS JS y colaboradores, *Endocrinology*, 1996, vol. 137, 4514-7 [0081]
- PEACOCK M. *London Livingstone*, 1993, 83-118 [0082]
- FRANCIS RM y colaboradores, *Eur J Clin invest*, 1983, vol. 13, 391-6 [0083]
- COMPSTON JE. *BMJ*, 1998, vol. 317, 1466-67 [0083]
- HEIKINHEIMO RJ y colaboradores, *Calcif Tissue Int*, 1992, vol. 51, 105-110 [0083]
- Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*. 2003 [0092]

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de una tableta que comprende un compuesto que contiene calcio como sustancia activa, el método comprendiendo:

- i) granular por fusión una composición que incluye al compuesto que contiene calcio con un alcohol de azúcar a una temperatura que funde o reblandece al alcohol de azúcar,
- ii) opcionalmente añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- iii) comprimir al granulado así obtenido en tabletas.

2. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la granulación por fusión se lleva a cabo por medio de extrusión en un extrusor de tornillo.

3. Un método de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, en donde la concentración del compuesto que contiene calcio en la tableta es al menos del 60% p/p.

4. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en donde la granulación por fusión se efectúa calentando al menos un segmento del extrusor de tornillo hasta una temperatura por encima del punto de fusión del alcohol de azúcar.

5. Un método de acuerdo a la reivindicación 4, en donde la temperatura es a lo sumo 50°C por encima del punto de fusión del alcohol de azúcar empleado.

6. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un alcohol de azúcar tiene propiedades como aglomerante.

7. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la granulación por fusión se lleva a cabo utilizando un alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste de isomaltita, manitol, sorbitol, xilitol, inositol, eritritol, lactitol, maltitol, y mezclas de los mismos.

8. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la concentración del alcohol de azúcar en la etapa de la granulación por fusión es aproximadamente del 5% hasta aproximadamente el 40% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente del 5% hasta aproximadamente el 35% p/p, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 30% p/p, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 30% p/p, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 25% p/p con base en el peso total de la composición sometida a granulación por fusión.

9. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un aglomerante para fusión es incluido en la composición que incluye al compuesto que contiene calcio.

10. Un método de acuerdo a la reivindicación 9, en donde se incluye un aglomerante soluble en agua en la composición que incluye al compuesto que contiene calcio.

11. Un método de acuerdo a la reivindicación 10, en donde el aglomerante es seleccionado del grupo que consiste de dextrinas, maltodextrinas (por ejemplo, Lodex® 5 y Lodex® 10), dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, eritritol, isomaltita, lactitol, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por atomización, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, diferentes grados de Pharmatose®, Microtose o Fast-Floc®), maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo, LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 vendidos por Shin-Etsu Chemical Co.), celulosa microcristalina (por ejemplo, diferentes grados de Avicel®, tales como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® y Solka-Floc®), almidones o almidones modificados (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón pregelatinizado), polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, agar (por ejemplo, alginato de sodio), carboxialquilcelulosa, dextratos, gelatina, goma arábiga, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polietilén glicol, óxido de polietileno, polisacáridos, por ejemplo dextrano, polisacárido de soja.

12. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde la concentración del aglomerante en la composición que incluye al compuesto que contiene calcio es aproximadamente desde 0,5% hasta aproximadamente 40% p/p.

13. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la concentración del alcohol de azúcar en la composición que incluye al compuesto que contiene calcio es aproximadamente del 5% hasta aproximadamente el 40% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente del 5% hasta aproximadamente el 35% p/p, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 30% p/p, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 30% p/p, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 25% p/p.

ES 2 306 431 T3

14. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 2-13, en donde el extrusor de tornillo es un extrusor de doble tornillo.

15. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 2-14, en donde el extrusor de tornillo no tiene una zona de amasado.

16. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 2-15, en donde el extrusor de tornillo está equipado con una placa de troquel.

17. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además una etapa de añadir una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas al granulado obtenido.

18. Un método de acuerdo a la reivindicación 17, en donde la sustancia activa añadida es uno o más nutrientes tales como, por ejemplo, una o más vitaminas o minerales.

19. Un método de acuerdo a la reivindicación 17 ó 18, en donde la sustancia activa es una vitamina D tal como, por ejemplo, vitamina D₃ o vitamina D₂ o derivados de las mismas.

20. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición que incluye al compuesto que contiene calcio comprende además sorbitol.

21. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición que incluye al compuesto que contiene calcio comprende además xilitol.

22. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además una etapa de añadir xilitol al granulado obtenido.

23. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además una etapa de añadir sorbitol al granulado obtenido.

24. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad del compuesto que contiene calcio en la tableta corresponde aproximadamente desde 100 hasta aproximadamente 1000 mg de Ca tal como, por ejemplo, aproximadamente desde 150 hasta aproximadamente 800 mg, aproximadamente desde 200 hasta aproximadamente 700 mg, aproximadamente desde 200 hasta aproximadamente 600 mg o aproximadamente desde 200 hasta aproximadamente 500 mg de Ca.

25. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende sorbitol y/o xilitol.

26. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la resistencia de las tabletas a la titulación se ajusta por medio del balanceo al menos de:

- i) la concentración de sorbitol contenida en la composición que incluye al compuesto que contiene calcio,
- ii) la concentración de xilitol contenida en la composición que incluye al compuesto que contiene calcio,
- iii) la concentración de sorbitol añadida extragranularmente al granulado,
- iv) la concentración de xilitol añadida extragranularmente al granulado.

27. Un granulado obtenido como se define en la etapa i) de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde los gránulos individuales están al menos parcialmente recubiertos con un alcohol de azúcar y en donde la concentración del alcohol de azúcar en el gránulo es aproximadamente desde 5% hasta aproximadamente 40% p/p, la concentración del compuesto que contiene calcio es al menos del 60% p/p, y la porosidad del granulado es al menos del 20%.

28. El uso del granulado definido en la reivindicación 27 para la preparación de una composición farmacéutica.

29. El uso de acuerdo a la reivindicación 28, en donde la composición farmacéutica es una forma de dosificación.

30. El uso de acuerdo a la reivindicación 29, en donde la forma de dosificación es en tabletas.

31. El uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en donde la composición tiene al menos 60% p/p de un compuesto que contiene calcio.

32. El uso de acuerdo a la reivindicación 30 ó 31, en donde la composición está en la forma de una tableta masticable.

Análisis granulométrico del ejemplo 1.

Impacto de los alcoholes de azúcar sobre la distribución del tamaño de partícula

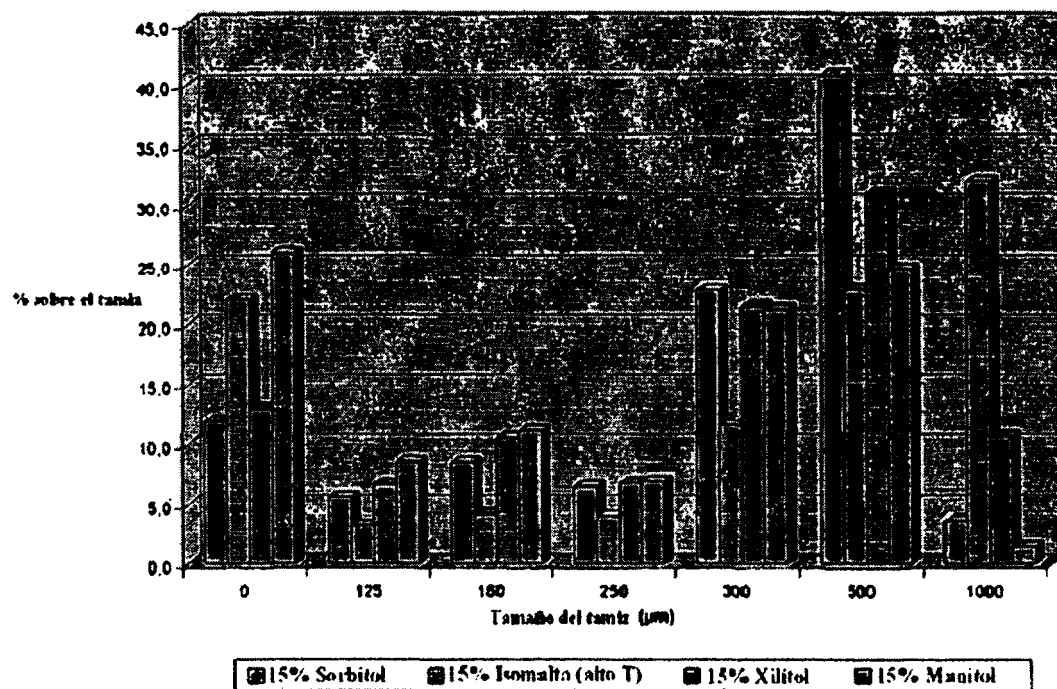


Fig. 1

Alturas de las tabletas (Función de la fuerza de compresión y del tipo de alcohol de azúcar) (datos del ejemplo 1)

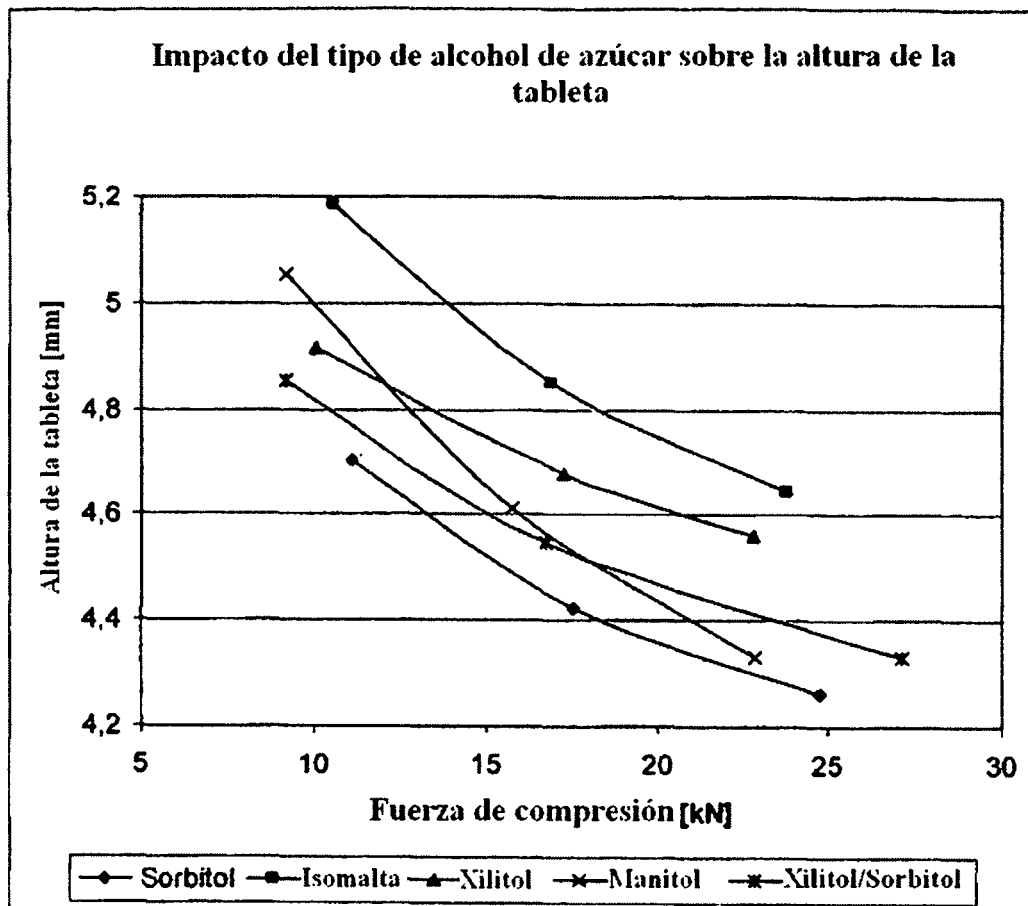


Fig. 2

Resistencia de la tableta a la tritución, función de la fuerza de compresión y del tipo de alcohol de azúcar (datos del ejemplo 1)

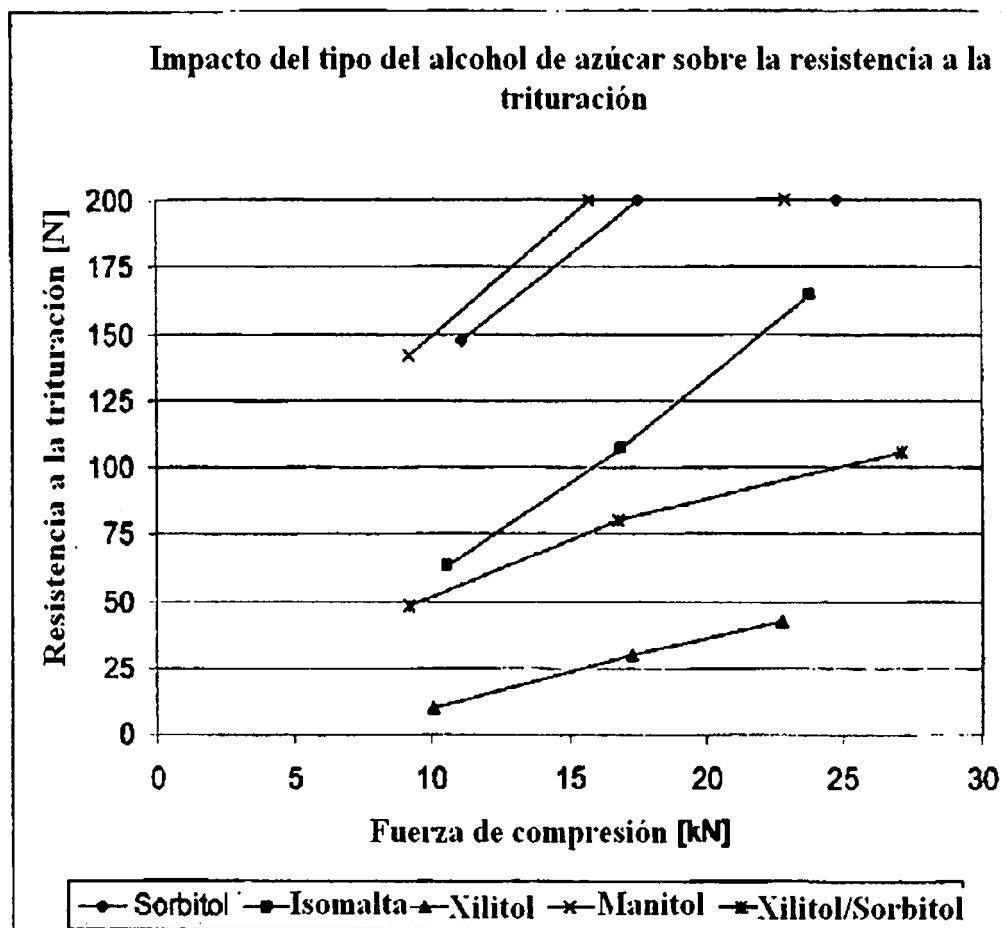


Fig. 3

Alturas de las tabletas en función de la fuerza de compresión y del tipo del alcohol de azúcar (datos del ejemplo 2)

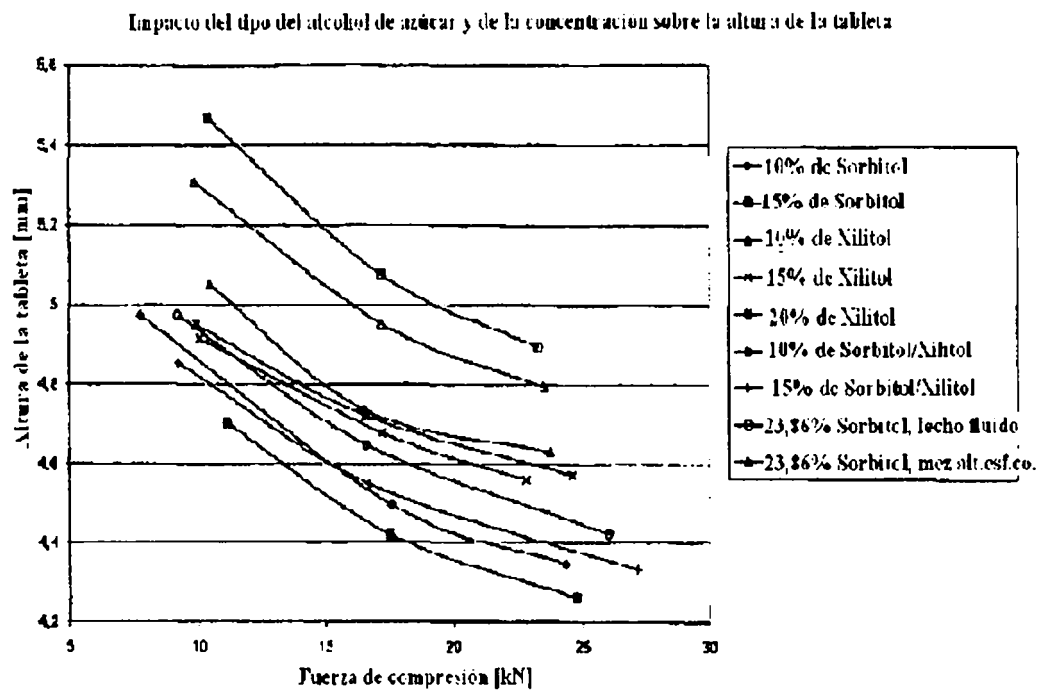


Fig. 4

Función de la resistencia de la tableta a la trituración de la fuerza de compresión y del tipo del alcohol de azúcar (datos del ejemplo 2).

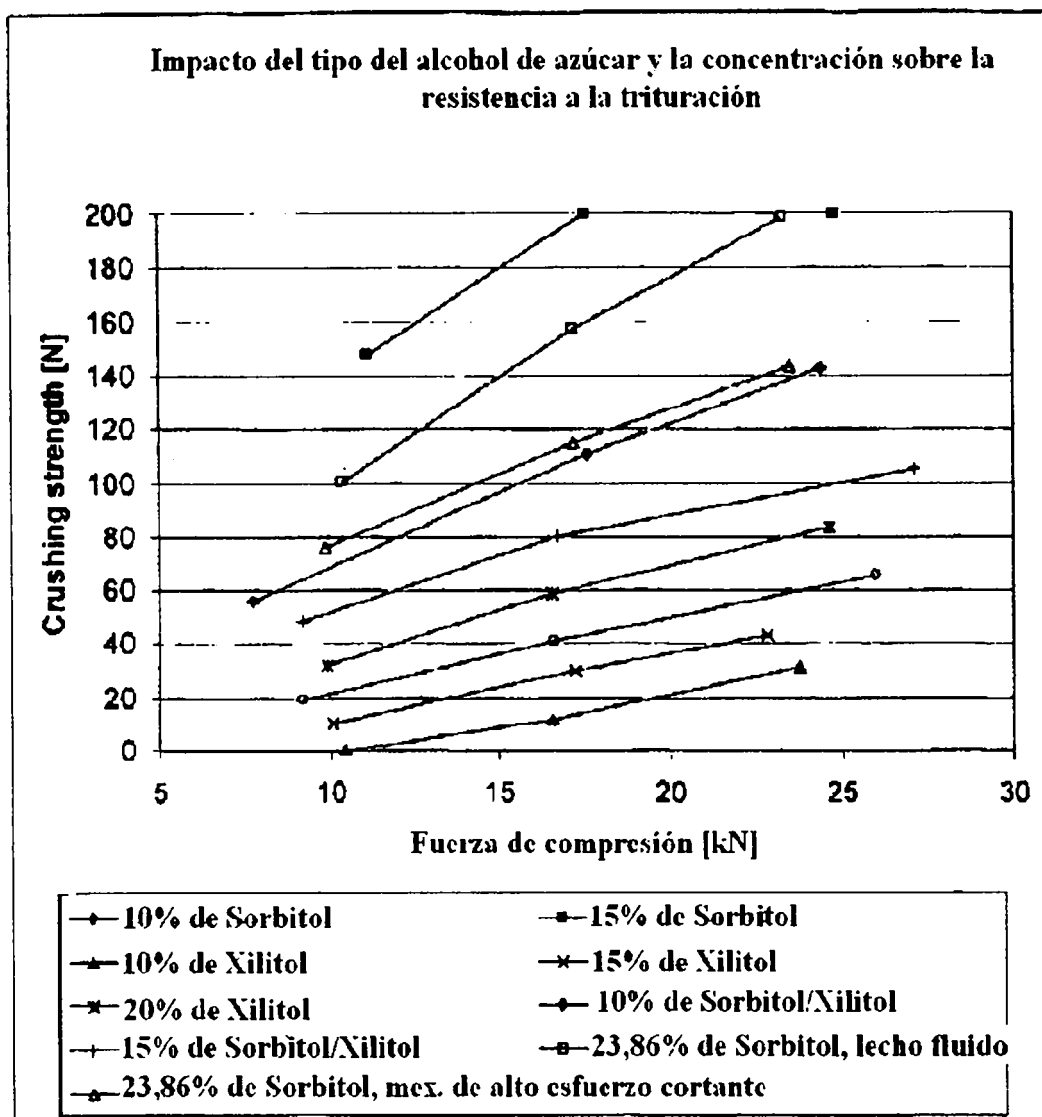


Fig. 5

Altura de la tableta, efecto de amasado (datos del ejemplo 3)

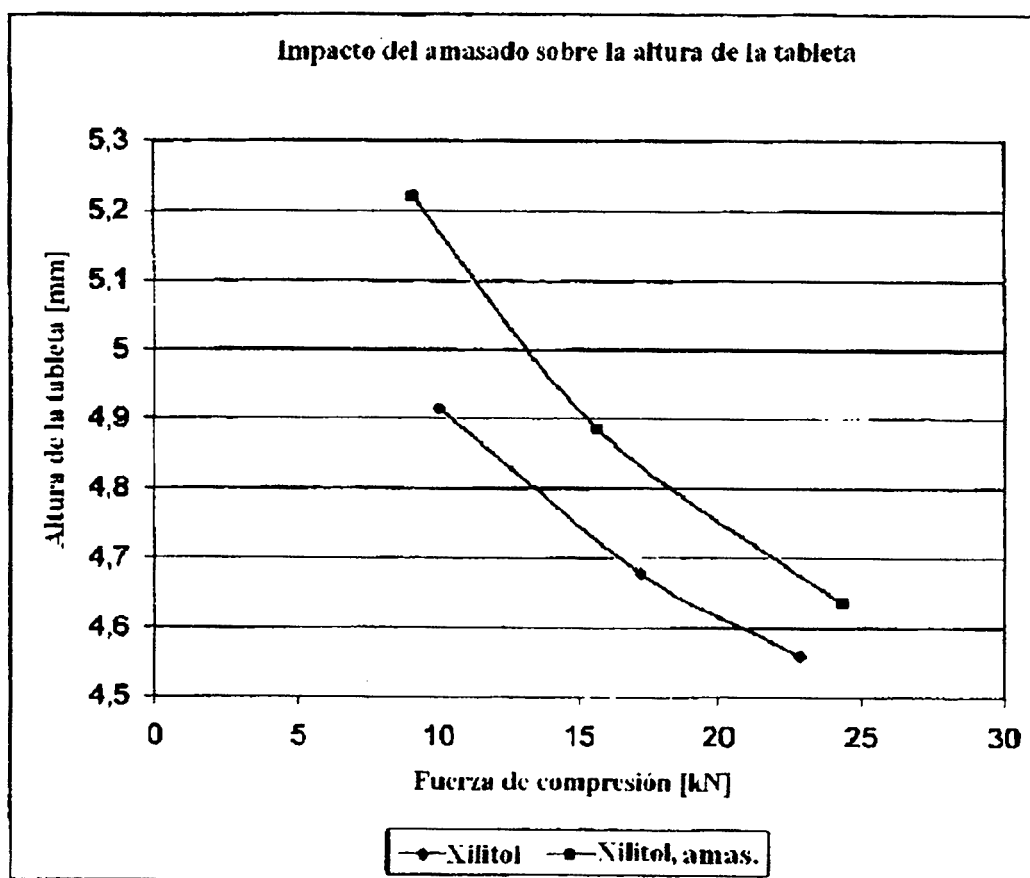


Fig. 6

Resistencia de la tableta a la trituración, efecto de amasado (datos del ejemplo 3)

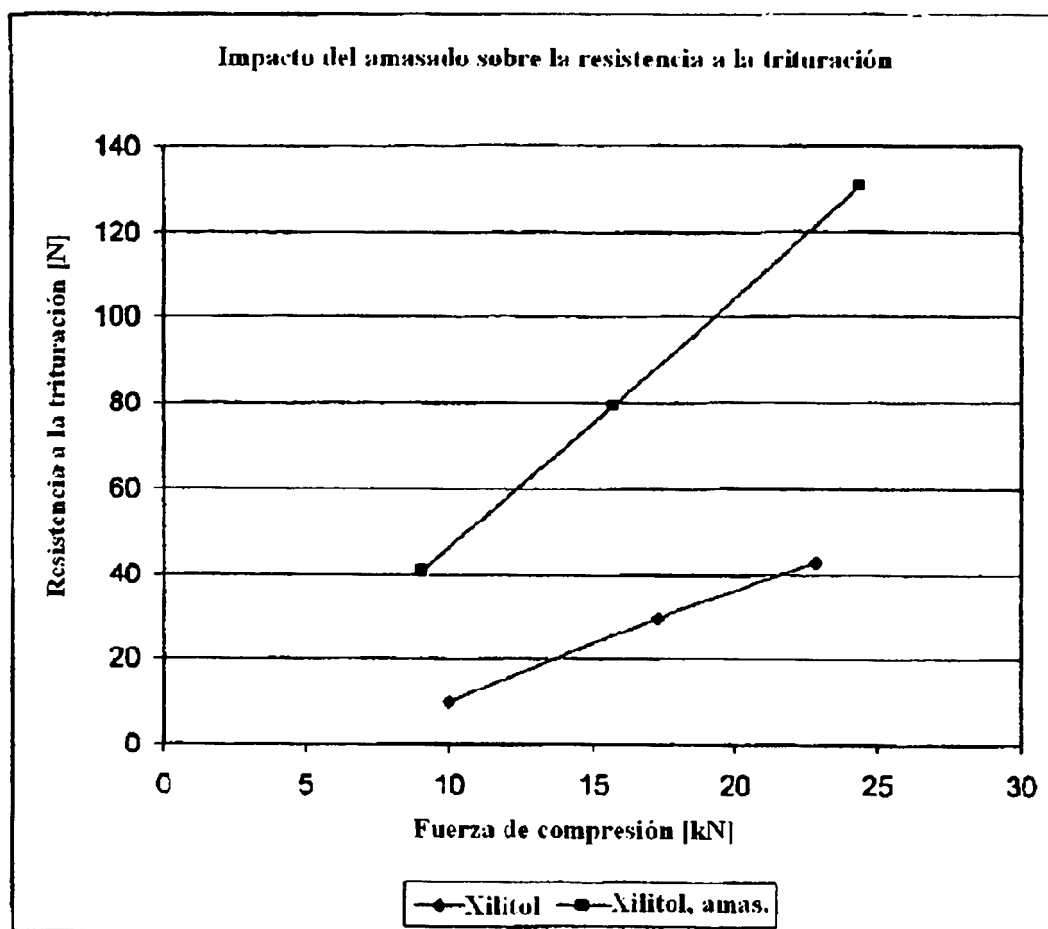


Fig. 7

Análisis granulométrico del ejemplo 2.

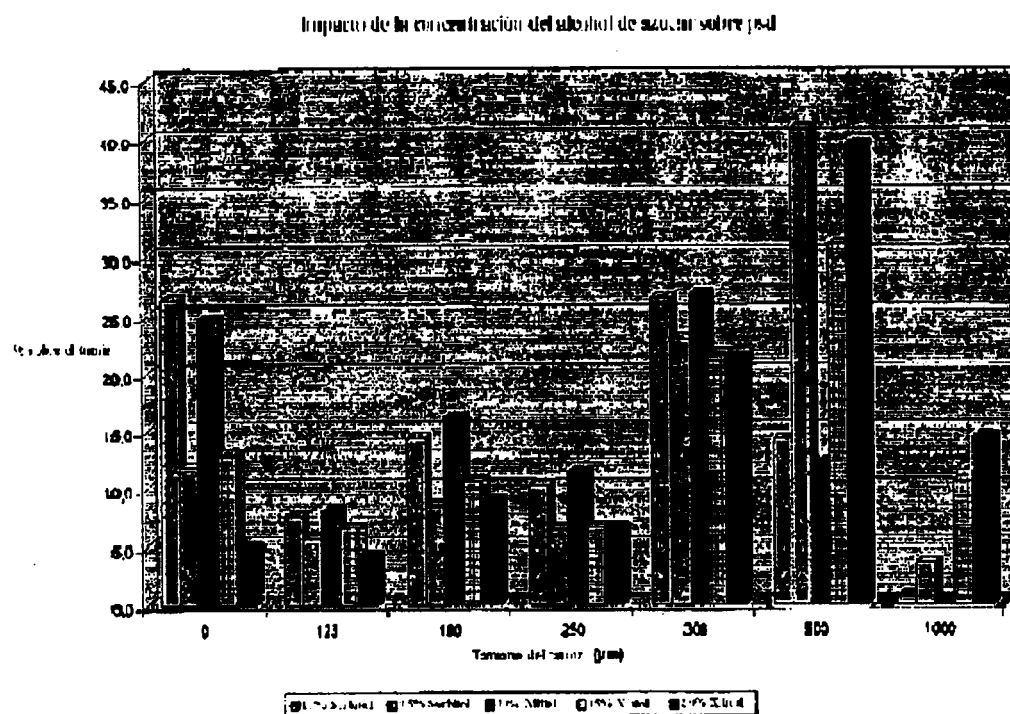


Fig. 8

Propiedades de compactación de los alcoholes de azúcar

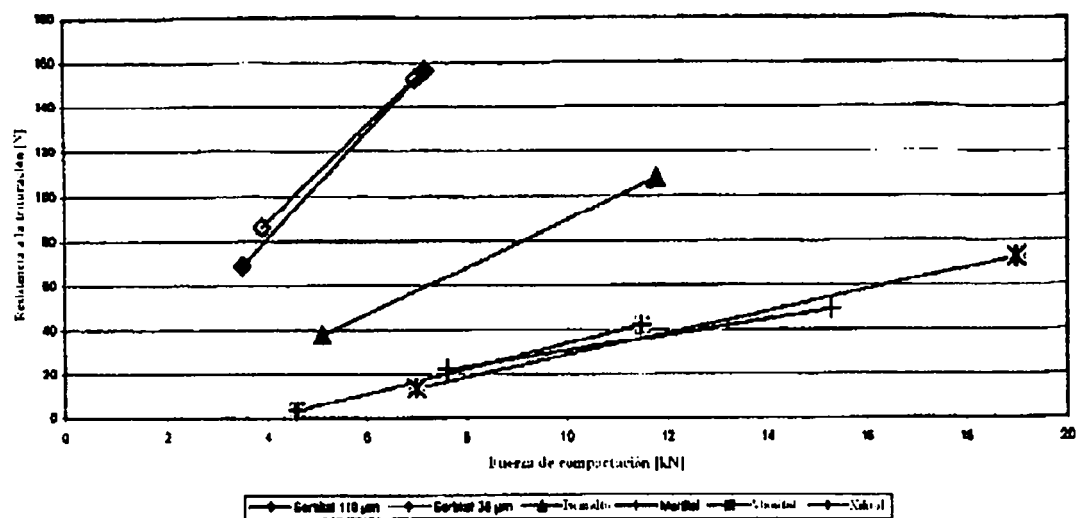


Fig. 9