



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 960**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

A61K 33/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02745874 .4**

86 Fecha de presentación : **08.07.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1421944**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Comprimido antiácido y laxante que contiene óxido de magnesio.**

30 Prioridad: **27.08.2001 JP 2001-256421**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.**
305 Yashimanishi-machi
Takamatsu-shi, Kagawa 761-0113, JP

72 Inventor/es: **Sofue, Mitsuhiro;**
Kawamura, Isamu;
Yamao, Shigeo;
Baba, Hideaki;
Horie, Shiro;
Abe, Yoko y
Sofue, Hisae

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Comprimido antiácido y laxante que contiene óxido de magnesio.

5 La presente invención se refiere a un comprimido antiácido y laxante usado para hiperacidez, secreción ácida, estenia o estreñimiento y específicamente a un comprimido que contiene partículas de óxido de magnesio que no se ennegrece y está sustancialmente libre de dificultades para la formación de comprimidos y de aparición de machas durante la formación del comprimido, tiene un alto contenido de óxido de magnesio y se toma fácilmente porque se disgrega rápidamente en la boca cuando se administra junto con agua. Más específicamente, se refiere a un comprimido
10 antiácido y laxante que contiene partículas de óxido de magnesio que tiene un contenido de partículas de óxido de magnesio del 88% en peso o más y un periodo de disgregación de 10 segundos o menos.

Descripción de la técnica anterior

15 Los comprimidos que contienen partículas de óxido de magnesio convencionales se preparan mezclando un excipiente, un aglutinante, un disgregante y un lubricante con partículas de óxido de magnesio granular de acuerdo con un método directo de formación de comprimidos. Puesto que las partículas de óxido de magnesio son duras, desgastan las máquinas de formación de comprimidos y causan la producción de comprimidos negruzcos y la aparición de manchas durante la formación del comprimido. La reducción de la presión de formación de comprimidos para prevenir estos
20 efectos disminuye la compactación, haciendo imposible de este modo la formación de los comprimidos.

Las dificultades para la formación de comprimidos tales como adherencia provocada por la adhesión de partículas de óxido de magnesio en el momento de la formación del comprimido y puede ocurrir la formación de rebabas causada por el deterioro del troquel y del punzón. En este caso, la durabilidad del troquel y del punzón se reduce por la abrasión
25 de las partículas de óxido de magnesio y aumenta el coste de producción.

Para evitar estos problemas en la fabricación de comprimidos, se han usado aditivos especiales. Un comprimido de partículas de óxido de magnesio duras tiene un periodo de disgregación largo y muestra efectos antiácidos y laxantes lentos. Cuando el comprimido tiene un alto contenido de partículas de óxido de magnesio, puede no disgregarse debido
30 a que no se disgrega rápidamente. Para evitar esto, los comprimidos contendrán una gran cantidad de disgregante, lo que reduce el contenido de las partículas de óxido de magnesio en el comprimido.

Para preparar un comprimido que contiene partículas de óxido de magnesio en la técnica anterior, se mezclan aditivos tales como un aglutinante y un disgregante con partículas de óxido de magnesio y la mezcla resultante se comprime (por ejemplo, documentos JP-A 9-40561 y JP-A 2001-48792).
35

Un comprimido que comprende del 50 al 95% de óxido de magnesio con un tamaño de grano entre 74 y 500 μm se describe en el documento JP 2000-001428.

40 De acuerdo con las publicaciones anteriores, se usa carboximetil celulosa sódica, hidroxipropil celulosa con bajo grado de sustitución o celulosa cristalina como aglutinante y está contenida en una cantidad del 1 al 10% en peso, particularmente del 1 al 5% en peso en base al comprimido.

Se usa carboximetil celulosa cálcica, carmelosa o hidroxipropil celulosa con bajo grado de sustitución como disgregante y contenida en una cantidad del 5 al 20% en peso, particularmente del 5 al 10% en peso en base al comprimido.
45

Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un comprimido que tiene un alto contenido de partículas de
50 óxido de magnesio, es decir, bajo contenido de aditivos, tiene un periodo de disgregación corto, se prepara fácilmente debido a que las partículas de óxido de magnesio no desgastan la máquina de formación de comprimidos y no de adhieren al troquel y ni al punzón en el momento de la preparación y se toma fácilmente cuando se administra.

Los inventores de la presente invención han realizado estudios sobre las propiedades físicas de las partículas de
55 óxido de magnesio y de los aditivos para conseguir el objeto anterior de la presente invención. Como resultado, se ha descubierto que el diámetro de partículas secundario medio de las partículas de óxido de magnesio y los tipos y cantidades de aditivos (aglutinante, disgregante) influyen en las propiedades de formación de comprimidos y en la disgregación de un comprimido de óxido de magnesio.

60 En otras palabras, los estudios realizados por los inventores de la presente invención han demostrado que un comprimido que tiene un alto contenido de partículas de óxido de magnesio y un periodo de disgregación muy corto se obtiene seleccionando una combinación de partículas de óxido de magnesio que tienen una forma específica y aditivos específicos, que las partículas de óxido de magnesio no desgastan la máquina de formación de comprimidos en el momento de la formación de comprimidos y que apenas se adhieren a un troquel y a un punzón y que se
65 obtienen comprimidos que no se ennegrecen y que no tienen prácticamente aparición de machas durante la formación de comprimidos. La presente invención se ha realizado en base a estos descubrimientos.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un comprimido que comprende partículas de óxido de magnesio como componente eficaz, que es un comprimido antiácido y laxante en el que (i) las partículas de óxido de magnesio contenidas en el comprimido tienen un diámetro de partícula secundario medio medido mediante un método de dispersión por difracción láser de 0,5 a 10 μm , (ii) el contenido de partículas de óxido de magnesio en el comprimido es del 88 al 97% en peso, (iii) el comprimido contiene del 1 al 10% en peso de celulosa cristalina o almidón como aglutinante, (iv) el comprimido contiene del 1 al 35% en peso de al menos uno de croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica y carboxi almidón sódico como disgregante, (v) el comprimido no se ennegrece y no sufre prácticamente la aparición de manchas durante la formación del comprimido y (vi) el periodo de disgregación es de 10 segundos o menos.

El comprimido antiácido y laxante de la presente invención y el proceso de producción del mismo de la presente invención se describirán con más detalle a continuación en este documento.

Las partículas de óxido de magnesio en la presente invención tienen un diámetro de partícula secundario medio medido mediante el método de dispersión por difracción láser de 0,5 a 10 μm , preferiblemente de 1 a 7 μm . Se obtiene un comprimido que tiene un alto contenido de partículas de óxido de magnesio del 88% al 97% en peso, preferiblemente del 89 al 96% en peso, de forma particularmente preferida del 90 al 95% en peso, combinando partículas de óxido de magnesio que tienen este diámetro de partícula con un aglutinante y un disgregante específicos que se describirán en lo sucesivo en este documento.

Los comprimidos de la invención pueden formarse preferiblemente a partir de partículas que contienen óxido de magnesio que pueden ser pulverulentas o granulares. Cuando estas partículas son granulares, son mejores para el efecto de evitar la abrasión de una máquina de formación de comprimidos y puede obtenerse un comprimido que tiene un alto contenido de partículas de óxido de magnesio.

Las partículas de óxido de magnesio pueden obtenerse generalmente calcinando partículas de hidróxido de magnesio. Se ha descubierto, a través de estudios realizados por los inventores de la presente invención, que las partículas de óxido de magnesio obtenidas calcinando hidróxido de magnesio que tienen un diámetro de partícula secundario medio medido mediante el método de dispersión por difracción láser de 1 a 10 micrómetros a entre 700 y 1.000°C no son tan duras como las partículas de óxido de magnesio convencionales y no desgastan una máquina de formación de comprimidos cuando se prepara un comprimido a partir de las partículas de óxido de magnesio.

El aglutinante usado en el comprimido de la presente invención es celulosa cristalina o almidón (tal como almidón de maíz) y el disgregante es croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica o carboxi almidón sódico. Estos disgregantes pueden usarse en combinaciones de dos o más. Particularmente, la croscarmelosa sódica y el carboxi almidón sódico actúan como disgregantes en una cantidad mucho más pequeña que los disgregantes convencionales, haciendo posible de este modo reducir su cantidad. Cambian raramente con el paso del tiempo y pueden proporcionar un comprimido que tenga una estabilidad excelente. El disgregante más preferido es croscarmelosa sódica.

El aglutinante anterior está contenido en el comprimido en una cantidad del 1 al 10% en peso, preferiblemente del 1 al 8% en peso y el disgregante está contenido en una cantidad del 1 al 3,5% en peso, preferiblemente del 1 al 3% en peso.

De acuerdo con la presente invención, debido a que puede reducirse la cantidad de disgregante, de este modo puede aumentarse el contenido de partículas de óxido de magnesio. Puesto que el disgregante anterior cambia rara vez con el paso del tiempo, como se ha descrito anteriormente, se proporciona un comprimido que tiene una excelente estabilidad sin reducir las propiedades de disgregación del disgregante durante mucho tiempo después de la formación del comprimido. Es decir, como se describirá en lo sucesivo en este documento, incluso cuando el comprimido se mantiene a una temperatura de 40°C y a una humedad relativa (HR) del 75% durante 6 meses después de la preparación, conserva un periodo de disgregación de 10 segundos o menos.

Los polvos de partículas de óxido de magnesio que pueden moldearse solamente mediante compresión a alta presión en el momento de la granulación en seco se mezclan con los aditivos anteriores (aglutinantes y disgregantes) en la presente invención, la mezcla obtenida puede moldearse en un comprimido a baja presión. Como los gránulos moldeados a alta presión son duros, cuando un comprimido se prepara a partir de los gránulos, se ennegrece, aparecen manchas durante la formación del comprimido y la formación de rebabas y la abrasión de las partes mecánicas son notables. De acuerdo con la presente invención, puede proporcionarse el siguiente proceso para producir un comprimido, que puede evitar esto.

Un comprimido preparado a partir de gránulos moldeados a alta presión puede no disgregarse. Un comprimido que tiene un corto periodo de disgregación y se disgrega rápidamente en la boca cuando se administra junto con agua y no crea la sensación de tomar un comprimido puede obtenerse mediante el proceso de la presente invención.

Es decir, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para producir un comprimido que comprende partículas de óxido de magnesio como componente eficaz, que comprende las etapas de:

- a. preparar una mezcla constituida por (1) del 88 al 97% en peso de partículas de óxido de magnesio que tienen un diámetro de partícula secundario medio medido mediante el método de dispersión por difracción láser de 0,5 a 10 μm , (2) del 1 al 10% en peso de un aglutinante seleccionado entre celulosa cristalina y

ES 2 296 960 T3

almidón y (3) del 1 al 3,5% en peso de al menos un disgregante seleccionado entre el grupo constituido por croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica y carboxi almidón sódico,

b. granular la mezcla para obtener partículas granuladas que tienen un diámetro de partícula medio de 0,25 a 0,4 mm y una densidad aparente de 0,5 a 0,7 g/ml, y

c. mezclar del 0,2 al 2% en peso de un lubricante con las partículas granuladas y formar comprimidos con la mezcla.

A continuación se proporciona una descripción del proceso de producción de comprimidos de la presente invención.

En primer lugar, en el proceso de la presente invención, se prepara una mezcla de materia prima para preparar un comprimido. La mezcla de materia prima está constituida por (1) del 88 al 97% en peso (preferiblemente del 89 al 96% en peso) de partículas de óxido de magnesio que tienen un diámetro de partícula secundario medio de 0,5 a 10 μm , preferiblemente de 1 a 7 μm , (2) del 1 al 10% en peso (preferiblemente del 2 al 8% en peso) de un aglutinante que comprende celulosa cristalina o almidón y (3) del 1 al 3,5% en peso (preferiblemente del 1 al 3% en peso) de la menos un disgregante seleccionado entre el grupo constituido por croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica y carboxi almidón sódico.

Esta mezcla de materia prima se mezcla en un mezclador de tipo recipiente, de tipo V o de tipo W para granularla en partículas granuladas. Esta granulación puede realizarse usando un granulador en seco a baja presión. La granulación se realiza preferiblemente mediante un granulador en seco de moldeado por rodillo y la presión del rodillo es preferiblemente de 3 a 12 MPa, más preferiblemente de 4 a 8 MPa.

El producto moldeado similar a una lámina obtenido se tritura mediante una trituradora de tipo oscilador (para obtener partículas granuladas). La lámina a montar sobre el oscilador tiene un abertura de preferiblemente 0,7 a 1,2 mm, más preferiblemente de 0,8 a 1,0 mm.

De este modo se obtienen las partículas granuladas que tienen un diámetro de partícula medio de 0,25 a 0,4 mm y una densidad aparente de 0,5 a 0,7 g/ml. Las partículas tienen un ángulo de reposo de 35 a 43°. Las partículas granuladas que tienen el diámetro de partícula medio y la densidad aparente anteriores se comprimen para obtener un comprimido como agente antiácido y laxante que es el objeto de la presente invención.

Las partículas granuladas anteriores se mezclan con un lubricante y se introducen en una máquina de formación de comprimidos. El lubricante utilizado es, por ejemplo, ácido esteárico o una sal del mismo (sal de Na, Mg, Ca). Preferiblemente es una sal de ácido esteárico, de forma particularmente preferida estearato de calcio o estearato de magnesio. El estearato de calcio es el más eficaz. Cuando la cantidad de lubricante es demasiado grande, la disgregación se retrasa y, cuando la cantidad es demasiado pequeña, se adhiere a un troquel y al punzón. Por lo tanto, la cantidad de lubricante está preferiblemente entre el 0,2 y el 2% en peso, más preferiblemente entre el 0,8 y el 1,2% en peso.

De acuerdo con el proceso de la presente invención, se desea que el contenido de polvos finos que tienen un diámetro de partícula de 0,10 mm o menos sea del 20% en peso o menos, preferiblemente del 10% en peso o menos cuando se prepara un comprimido a partir de las partículas granuladas. Es posible preparar un comprimido mediante una operación de formación de comprimidos sin retirar polvos finos. La presión de formación del comprimido está preferiblemente entre 5 y 12 kN, más preferiblemente entre 6 y 10 kN como presión de compresión por comprimido. En cuanto a la forma del punzón, puede tener una superficie redondeada, esquinas redondeadas, esquinas planas, o esquinas redondeadas/superficie plana.

Un comprimido preparado mediante el proceso de la presente invención no tiene dificultades para la formación del comprimido ni de aparición de manchas durante la formación del comprimido, no se ennegrece, puede contener partículas de óxido de magnesio en una gran proporción y puede tomarse fácilmente ya que se disgrega rápidamente en la boca cuando se administra junto con agua.

El comprimido de la presente invención tiene una excelente estabilidad y conserva un periodo de disgregación de 10 segundos o menos incluso después de 6 meses de acuerdo con los resultados de un ensayo de aceleración que se describirá en lo sucesivo en este documento.

El tamaño y la forma del comprimido de la presente invención son los mismos que para un comprimido oral convencional. Este tiene un diámetro de 5 a 12 mm, preferiblemente de 6 a 10 mm, de forma particularmente preferida de 6 a 9 mm. Tiene un grosor de preferiblemente 2 a 6 mm, preferiblemente 2 a 5 mm, de forma particularmente preferida de 2,5 a 4,5 mm. El peso de cada comprimido es de 100 a 1.000 mg, preferiblemente de 150 a 800 mg y más preferiblemente de 200 a 600 mg.

El comprimido de la presente invención se administra por vía oral como agente antiácido y laxante. La dosis del comprimido difiere de acuerdo con los fines o las condiciones de un paciente. La dosis convencional para cada adulto es de 2 g por día. Esta dosis es equivalente a 6 a 8 comprimidos de media y puede dividirse entre de 1 a 3 porciones por día.

ES 2 296 960 T3

El término “negruzco” significa la coloración negruzca del comprimido provocada por la abrasión entre las partículas de óxido de magnesio y una parte mecánica dependiendo de la abrasión de las partículas de óxido de magnesio. Esto se refiere a un comprimido ennegrecido, o a la mancha, raya o superficie negra sobre el comprimido.

- 5 La expresión “dificultades para la formación del comprimido” significa la adherencia de polvos provocada por la adhesión de partículas de óxido de magnesio al punzón, o la formación de rebabas causada por el deterioro de un troquel y de un punzón debido a la abrasión de partículas de óxido de magnesio o a la baja fuerza de unión de las partículas de óxido de magnesio.
- 10 La expresión “aparición de manchas durante la formación del comprimido” significa que las partículas permanecen sobre la superficie del comprimido como una mancha, ya que las partículas son duras y difíciles de comprimir.

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. “%” significa “% en peso”.

La dureza del comprimido, el ensayo de disgregación, la friabilidad, la distribución de partícula de las partículas granuladas, el diámetro de partícula medio de las partículas granuladas, el ángulo de reposo, la densidad aparente, la abrasión, la estabilidad del comprimido, la disgregación del comprimido en la boca, el ensayo de disolución y el ensayo de la función laxante usando animales se realizaron y midieron de acuerdo con los siguientes métodos.

20

(a) dureza del comprimido.

- 25 La dureza del comprimido se midió usando el medidor de dureza del comprimido 6D de Schleuniger Co., Ltd. Se obtuvieron el valor medio y la desviación típica de 10 comprimidos.

(b) ensayo de disgregación.

- 30 Se usó agua como solución de ensayo de acuerdo con el ensayo de disgregación general de la 14ª edición de la Farmacopea Japonesa.

(c) friabilidad.

- 35 Esto se basa en la información de referencia y suplementaria de la 13ª Farmacopea Japonesa revisada.

(d) diámetro de partícula secundario medio (partículas de óxido de magnesio y partículas de hidróxido de magnesio).

- 40 Se colocaron 0,7 g de una muestra en un vaso de precipitados seco de 100 ml, se añadieron 70 ml de una solución acuosa al 0,2% de hexametáfosfato sódico como medio de dispersión y la solución resultante se pre-trató mediante un homogeneizador ultrasónico (US-300 de Nippon Seiki Co., Ltd.) para medir su distribución de partículas mediante un instrumento de medición de la distribución del tamaño de partícula mediante dispersión por difracción láser (Microtrack de Nikkiso Co., Ltd.). El valor del diámetro de partícula cuando la cantidad total de las partículas finas más pequeñas suponía el 50% en peso del total, se tomó como el diámetro de partícula secundario medio.
- 45

(e) distribución del tamaño de partícula de las partículas granuladas.

Dispositivo: Octagon de Endecotts Co., Ltd.

50

Filtros usados: 710, 500, 355, 180, 150 y 106 μm .

Condiciones del ensayo: potencia de la vibración: 5, periodo de tamizado 5 minutos, periodo de contacto 10 segundos, periodo de suspensión: 2 segundos.

55

Se colocaron 30 ml de una muestra en el filtro superior de un recipiente constituido por una pluralidad de filtros y un receptáculo, y el recipiente se cubrió y se colocó en el dispositivo. Después de realizar un ensayo en las condiciones anteriores, los restos en los filtros y en el receptáculo se midieron (hasta la unidad de 0,01 g).

- 60 (f) diámetro de partícula medio de las partículas granuladas.

El valor del diámetro de partícula cuando la cantidad total de las partículas más grandes suponía el 50% en peso del total en la distribución de partículas anterior se tomó como el diámetro de partícula medio.

- 65 (g) ángulo de reposo.

Dispositivo: instrumento de medición del ángulo de reposo con vibración electromagnética AOR-57 de Tsutsui Rikagaki Kikai Co., Ltd.

ES 2 296 960 T3

Aparatos utilizados: disco de medición, diámetro de 8 cm, red del tanque de muestreo: 2 mm.

5 El disco de medición se depositó en posición horizontal (la altura era de aproximadamente 7 cm). El dispositivo se encendió. La muestra se ajustó de modo que cayese sobre el centro del disco y el dial de control de vibración se ajustó para hacer caer a la muestra rápidamente para amontonarla. En un primer momento se dejó caer una gran cantidad de la muestra. Cuando la muestra empezó a rebosar por encima del disco, la guía de una escala se alineó con una porción que era 2/3 del lado inclinado del montón desde la parte superior. La división de la escala se leyó como un valor de medición.

10 (h) densidad aparente.

La muestra se colocó cuidadosamente en un receptáculo de 30 ml usado en el método estacionario de volumen específico aparente JIS K5101 con un embudo hasta que se amontonó. El montón se rascó con una espátula lineal. La masa de contenido del receptáculo se midió hasta la unidad de 0,01 g.

15 Densidad aparente (g/ml) = F/30

F: masa de la muestra del receptáculo (g)

20 30: capacidad del receptáculo (ml)

(i) abrasión.

25 La coloración negruzca y la aparición de manchas durante la formación del comprimido se observaron directamente.

(j) estabilidad del comprimido.

30 El comprimido se cubrió con una lámina constituida por cuatro capas de cloruro de polivinilo (capas de cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, cloruro de polipropileno y de polivinilo), se envasó en envases de tipo almohada de papel de aluminio y se sometió a un ensayo de aceleración durante 6 meses (40°C, 75% de HR), para investigar la influencia sobre la estabilidad de la disgregación. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

35 (k) disgregación en la boca.

Se realizó un ensayo de disgregación del comprimido en las bocas de 12 personas sanas. Las personas mantenían un sorbo de agua en su boca y tomaban un comprimido. Se midió el periodo de tiempo antes de que dejaran de percibir la sensación de tomar un comprimido. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

40 (l) ensayo de disolución.

Se realizó un ensayo de disolución sobre los comprimidos de óxido de magnesio de los ejemplos 1 y 3 de acuerdo con el segundo método de la paleta de un ensayo de disolución especificado en la 14ª edición de la Farmacopea Japonesa (solución de ensayo: primera solución del método de ensayo de disgregación de la Farmacopea Japonesa, temperatura de la solución: 37°C, revolución: 50 rpm, periodo de medición: 60 minutos). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

(m) efecto laxante usando animales.

50 Se realizó un ensayo del efecto laxante usando ratones.

Preparación de la muestra de ensayo

55 Los comprimidos de los Ejemplos 1 y 3 se trituraron y se suspendieron en CMC al 0,5% para preparar las muestras de ensayo.

Animales

60 Se comprobaron de forma visual las condiciones de salud de ratones machos basados en ICR de cuatro semanas de edad (SPF) en el momento de su llegada y se aclimataron durante una semana, durante la cual se observaron las condiciones generales y de entre estos, se usaron ratones de cinco semanas de edad que se criaron bien.

Tabla de agrupamiento

65 La Tabla 5 muestra los grupos de ratones usados en los ensayos animales.

Método de ensayo

A los ratones no se les administró comida desde las 12:00 a las 17:00 del día antes al ensayo y después se les alimentó con alimento sólido. El día del ensayo, cada ratón se colocó en una jaula de red metálica que tenía una paleta cubierta con papel absorbente de agua y se observaron durante 30 minutos antes de la administración. Después, se administró forzosamente la muestra de ensayo por vía oral a los ratones usando un cilindro de inyección desechable y una aguja oral donde, los ratones se observaron cada hora durante 12 horas después de la administración y finalmente se comprobaron durante 24 horas las condiciones de las excreciones de los ratones (momento en el que se producía un episodio de incontinencia o diarrea y la cantidad de ratones que padecían un episodio de incontinencia o diarrea). Durante el periodo de ensayo se administraron continuamente alimento y agua a los ratones.

Los resultados se muestran en la Tabla 6.

*Ejemplo 1***(ejemplo de prescripción 1)**

Partículas de óxido de magnesio	330 mg (88%)
Celulosa cristalina	23 mg (6,1%)
Almidón de maíz	7 mg (1,9%)
Croscarmelosa sódica	11 mg (2,9%)
Estearato de calcio	4 mg (1,1%)
Un comprimido	375 mg

Método de producción

39,6 kg de partículas de óxido de magnesio que tenían un diámetro de partícula secundario medio de 6,5 μm , 2,76 kg de celulosa cristalina, 0,84 kg de almidón de maíz y 1,32 kg de croscarmelosa sódica se mezclaron conjuntamente en un mezclador de tipo recipiente, la mezcla resultante se granuló mediante un granulador en seco de moldeado por rodillo a una presión de rodillo de 5 MPa y el producto moldeado obtenido se trituró en una trituradora de tipo oscilador para preparar partículas granuladas. 40,81 kg de las partículas granuladas y 0,44 kg de estearato de calcio se mezclaron conjuntamente en un mezclador de tipo recipiente para producir gránulos que se comprimieron después en una máquina de formación de comprimidos giratoria que tenía 36 punzones 13R con un diámetro de 9 mm a una presión de formación del comprimido de 9 kN para preparar un comprimido de óxido de magnesio que tenía un peso de 375 mg y un grosor de 4,8 mm. La dureza, periodo de disgregación y abrasión del comprimido se muestran en la Tabla 1.

En cuanto a la distribución del tamaño del grano de las partículas granuladas, las partículas granuladas que tenían un tamaño de 0,71 a 0,81 mm suponían el 1,4% del total, las que tenían un tamaño de 0,50 a 0,71 mm suponían el 27,3%, las que tenían un tamaño de 0,355 a 0,50 mm suponían el 20,6%, las que tenían un tamaño de 0,18 a 0,355 mm suponían el 32,3%, las que tenían un tamaño de 0,15 a 0,18 mm suponían el 7,8%, las que tenían un tamaño de 0,106 a 0,15 mm suponían el 7,1% y las que tenían un tamaño de 0,106 mm o menos suponían el 3,4% cuando se usaba un filtro de 0,81 mm y las partículas granuladas tenían un diámetro de partícula medio de 0,349 mm, un ángulo de reposo de 38° y una densidad aparente de 0,60 g/ml.

*Ejemplo 2***(ejemplo de prescripción 2)**

Partículas de óxido de magnesio	330 mg (91,7%)
Celulosa cristalina	11 mg (3,1%)
Almidón de maíz	7 mg (1,9%)
Croscarmelosa sódica	8 mg (2,2%)
Estearato de calcio	4 mg (1,1%)
Un comprimido	360 mg

ES 2 296 960 T3

Método de producción

39,6 kg de partículas de óxido de magnesio que tenían un diámetro de partícula secundario medio de 6,5 μm , 1,32 kg de celulosa cristalina, 0,84 kg de almidón de maíz y 0,96 kg de croscarmelosa sódica se mezclaron conjuntamente en un mezclador de tipo recipiente, la mezcla resultante se granuló en un granulador en seco de moldeado por rodillo a una presión de rodillo de 6 MPa y el producto moldeado obtenido se trituró en una trituradora de tipo oscilador para preparar partículas granuladas. 39,16 kg de las partículas granuladas y 0,44 kg de estearato de calcio se mezclaron conjuntamente en un mezclador de tipo recipiente para producir gránulos que se comprimieron después en una máquina de formación de comprimidos giratoria que tenía 36 punzones 13R con un diámetro de 9 mm a una presión de formación de comprimidos de 8,5 kN para preparar un comprimido de óxido de magnesio que tenía un peso de 360 mg y un grosor de 4,4 mm. La dureza, periodo de disgregación y la abrasión del comprimido se muestran en la Tabla 1.

En cuanto a la distribución del tamaño del grano de las partículas granuladas, las partículas granuladas que tenían un tamaño de 0,71 a 0,81 mm suponían el 0,1% del total, las que tenían un tamaño de 0,50 a 0,71 mm suponían el 12,6%, las que tenían un tamaño de 0,355 a 0,50 mm suponían el 22,3%, las que tenían un tamaño de 0,18 a 0,355 mm suponían el 33,6%, las que tenían un tamaño de 0,15 a 0,18 mm suponían el 7,6%, las que tenían un tamaño de 0,106 a 0,15 mm suponían el 11,8% y las que tenían un tamaño de 0,106 mm o menos suponían el 12,0% cuando se usaba un filtro de 0,81 mm y las partículas granuladas tenían un diámetro de partícula medio de 0,262 mm, un ángulo de reposo de 40° y una densidad aparente de 0,65 g/ml.

Ejemplo 3

(ejemplo de prescripción 3)	
Partículas de óxido de magnesio	255 mg (89,5%)
Celulosa cristalina	15 mg (5,3%)
Almidón de maíz	5 mg (1,8%)
Croscarmelosa sódica	7 mg (2,5%)
Estearato de calcio	3 mg (1,1%)
Un comprimido	285 mg

Método de producción

38,25 kg de partículas de óxido de magnesio que tenían un diámetro de partícula secundario medio de 6,5 μm , 2,25 kg de celulosa cristalina, 0,75 kg de almidón de maíz y 1,05 kg de croscarmelosa sódica se mezclaron conjuntamente mediante un mezclador de tipo recipiente, la mezcla resultante se comprimió en una máquina de formación de comprimidos giratoria que tenía 36 punzones 12R con un diámetro de 8 mm a una presión de formación de comprimidos de 7,5 kN para obtener un comprimido de óxido de magnesio que tenía un peso de 285 mg y un grosor de 4,5 mm. La dureza, periodo de disgregación y abrasión del comprimido se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 4

Se obtuvo un comprimido de óxido de magnesio en base a la misma prescripción usando las mismas etapas y dispositivos que en el Ejemplo 1 excepto porque se usaron partículas de óxido de magnesio que tenían un diámetro de partícula secundario medio de 3,6 μm . La dureza, periodo de disgregación y abrasión del comprimido se muestran en la Tabla 1.

En cuanto a la distribución del tamaño del grano de las partículas granuladas, las partículas granuladas que tenían un tamaño de 0,71 a 0,81 mm suponían el 0,8% del total, las que tenían un tamaño de 0,50 a 0,71 mm suponían el 33,9%, las que tenían un tamaño de 0,355 a 0,50 mm suponían el 18,7%, las que tenían un tamaño de 0,18 a 0,355 mm suponían el 18,2%, las que tenían un tamaño de 0,15 a 0,18 mm suponían el 3,0%, las que tenían un tamaño de 0,106 a 0,15 mm suponían el 5,5% y las que tenían un tamaño de 0,106 mm o menos suponían el 19,8% cuando se usaba un filtro de 0,81 mm y las partículas granuladas tenían un diámetro de partícula medio de 0,378 mm, un ángulo de reposo de 41° y una densidad aparente de 0,67 g/ml.

Tabla 1

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
Peso de cada comprimido (mg)	375	360	285	375
Dureza del comprimido (N)	> 70	> 110	> 70	> 60
Periodo de disgregación (seg)	7	< 7	6	8
Friabilidad (%)	< 0,3	< 0,3	< 0,1	< 0,5
Abrasión	Coloración negruzca			
	Aparición de manchas durante la formación del comprimido			
	No observada	No observada	No observada	No observada
	No observada	No observada	No observada	No observada

Ej.: Ejemplo

Tabla 2
Estabilidad de los productos farmacéuticos

	Ej. 1	Ej. 3
Antes del ensayo de aceleración	7	6
Después de 2 meses	7	7
Después de 4 meses	9	8
Después de 6 meses	8	8

Ej.: Ejemplo

ES 2 296 960 T3

TABLA 3

Disgregación en la boca

	Número de personas	
	Ex. 1	Ex. 3
6 seg	0	3
7 seg	1	4
8 seg	6	5
9 seg	5	0

Ej.: Ejemplo

En los Ejemplos 1 y 3, los resultados de los ensayos de disgregación en la boca eran casi los mismos que los resultados del ensayo de disgregación. Cuando el comprimido se administraba junto con agua, la sensación de toma de un comprimido se perdía a los 10 segundos. Por lo tanto, el comprimido se tomaba fácilmente. El comprimido de la presente invención podía tomarlo incluso un paciente que tenían dificultades para tragar una medicina.

TABLA 4

Ensayo de disolución

Tiempo (minutos)	Índice de disolución	
	Ej. 1	Ej. 3
5	34,8	33,0
10	57,1	80,1
15	85,5	92,0
30	101,1	103,9
45	111,0	104,0
60	108,6	103,5

Ej.: Ejemplo

Los comprimidos de los Ejemplos 1 y 3 mostraban un índice de disolución del 85% o más en 15 minutos.

TABLA 5

Grupo	Dosis (mg/ml)	Dosis de solución (ml/kg)	Número de ratones
Control (CMC al 0,5%)	-	10	10
Ej. 1	250	10	10
Ej. 2	250	10	10

Ej.: Ejemplo

TABLA 6

Ensayo del efecto laxante usando animales

	Número de ratones que padecían un episodio de incontinencia o diarrea												
	Tiempo												
Grupo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24
Grupo de Control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ej. 1	4	6	9	9	10	8	5	3	1	0	0	0	0
Ej. 3	4	6	9	10	10	8	4	2	1	0	0	0	0

Ej.: Ejemplo

Se observó un episodio de incontinencia en todos los ratones 9 horas después de la administración de la muestra de ensayo de los Ejemplos 1 y 3 y el tiempo en el que se producían la mayoría de los episodios de incontinencia era de 3 a 5 horas. Sin embargo, no se observó ningún episodio de incontinencia en ninguno de los ratones del grupo de control durante el ensayo. Los comprimidos de los Ejemplos 1 y 3 de la presente invención mostraban un efecto laxante.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido antiácido y laxante que comprende partículas de óxido de magnesio como componente eficaz,
5 en el que
 - (i) las partículas de óxido de magnesio contenidas en el comprimido tienen un diámetro de partícula secundario medio, medido mediante un método de dispersión por difracción láser, de 0,5 a 10 μm ,
 - 10 (ii) el contenido de partículas de óxido de magnesio en el comprimido es del 88 al 97% en peso,
 - (iii) el comprimido contiene del 1 al 10% en peso de celulosa cristalina o almidón como aglutinante,
 - (iv) el comprimido contiene del 1 al 3,5% en peso de al menos uno de croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica
15 y carboxi almidón sódico como disgregante,
 - (v) el comprimido no se ennegrece y prácticamente no sufre aparición de manchas durante la formación del comprimido y
 - 20 (vi) el periodo de disgregación es de 10 segundos o menos.
2. El comprimido antiácido y laxante de la reivindicación 1, en el que las partículas de óxido de magnesio tienen un diámetro de partícula secundario medio, medido mediante el método de dispersión por difracción láser, de 1 a 7 μm .
- 25 3. El comprimido antiácido y laxante de la reivindicación 1 ó 2, en el que el contenido de las partículas de óxido de magnesio en el comprimido es del 89 al 96% en peso.
4. El comprimido antiácido y laxante de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que las partículas de óxido de magnesio
30 pueden obtenerse calcinando partículas de hidróxido de magnesio que tienen un diámetro de partícula secundario medio de 1 a 10 μm , medido mediante un método de dispersión por difracción láser a entre 700 y 1.000°C.
5. El comprimido antiácido y laxante de la reivindicación 4, que contiene del 1 al 3,5% en peso de croscarmelosa sódica o carboxi almidón sódico como disgregante.
- 35 6. El comprimido antiácido y laxante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que puede formarse a partir de partículas granuladas, partículas granuladas que pueden obtenerse mediante granulación en seco de las partículas de óxido de magnesio, el aglutinante y el disgregante como se definen en la reivindicación 1, a una presión de 4 a 8 MPa.
- 40 7. El comprimido antiácido y laxante de la reivindicación 6, en el que las partículas granuladas tienen un diámetro de partícula medio de 0,25 a 0,40 mm.
8. El comprimido antiácido y laxante de la reivindicación 6 ó 7, en el que las partículas granuladas tienen una
45 densidad aparente de 0,50 a 0,70 g/ml.
9. El comprimido antiácido y laxante de la reivindicación 6, 7 u 8, en el que las partículas granuladas tienen un ángulo de reposo de 35 a 43°.
- 50 10. El comprimido antiácido y laxante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene un periodo de disgregación de 10 segundos o menos, cuando se mantiene a una temperatura de 40°C y a una humedad relativa del 75% durante 6 meses después de que se forme el comprimido.
11. Un proceso para producir un comprimido que comprende partículas de óxido de magnesio como componente eficaz, que comprende las etapas de:
55
 - a. Preparar una mezcla constituida por (1) del 88 al 97% en peso de partículas de óxido de magnesio que tienen un diámetro de partícula secundario medio, medido mediante un método de dispersión por difracción láser, de 0,5 a 10 μm , (2) del 1 al 10% en peso de un aglutinante seleccionado entre celulosa cristalina y almidón y (3) del 1 al 3,5% en peso de al menos un disgregante seleccionado entre el grupo constituido por
60 croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica y carboxi almidón sódico;
 - b. granular la mezcla para obtener partículas granuladas que tienen un diámetro de partícula medio de 0,25 a 0,4 mm y una densidad aparente de 0,5 a 0,7 g/ml; y
 - 65 c. mezclar las partículas granuladas con del 0,2 al 2% en peso de un lubricante y formar comprimidos con la mezcla resultante.

ES 2 296 960 T3

12. El proceso de la reivindicación 11, en el que las partículas granuladas se comprimen a una presión de compresión de 5 a 12 kN por comprimido.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65