



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0715511-5 A2



(22) Data de Depósito: 17/08/2007
(43) Data da Publicação: 18/06/2013
(RPI 2215)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/14
A61K 31/19
A61K 33/06

(54) Título: COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO CITRATO-MALATO DE CÁLCIO E MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DAS MESMAS

(30) Prioridade Unionista: 17/08/2006 US 60/838,224

(73) Titular(es): The Procter & Gamble Company

(72) Inventor(es): Ashok Premchand Luhadiya, Donald Brown Compton, Glenn Richard Hudepohl, Timothy William Dake

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007053295 de 17/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/020420de 21/02/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO CITRATO-MALATO DE CÁLCIO E MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DAS MESMAS. Composições contendo citrato-malato de cálcio, o qual exibe uma mais das seguintes características: uma área de poros de pelo menos cerca de 30c^1 m/g, ou uma taxa de dissolução de pelo menos cerca de 95%, em peso, do citrato-malato de cálcio em menos que cerca de 120 segundos.

**"COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO CITRATO-MALATO DE CÁLCIO E MÉTODOS
PARA PRODUÇÃO DAS MESMAS"**

CAMPO DA INVENÇÃO

As modalidades da presente invenção referem-se, de modo geral, a composições compreendendo citrato-malato de cálcio e a métodos para produção das mesmas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Cálcio é um mineral útil para formar e manter ossos fortes, bem como para evitar doenças ósseas, como osteoporose. Portanto, pode ser importante que os indivíduos consumam uma dieta rica em cálcio. Embora diversos produtos lácteos ofereçam boas fontes de cálcio, muitos indivíduos ainda têm dificuldade para consumir o cálcio de que precisam. Uma razão para isso é que os indivíduos freqüentemente encontram dificuldades para consumir a quantidade desses alimentos que seria necessária para satisfazer sua cota diária recomendada de cálcio. No caso do leite, em particular, muitos indivíduos apreciam consumir um copo de leite de vez em quando, mas podem achar difícil consumir os cerca de três copos cheios que seriam necessários para satisfazer sua cota diária recomendada de cálcio. Essa tarefa pode se tornar ainda mais difícil caso o indivíduo sofra de um dentre os diversos problemas de saúde relacionados a leite e lactose, como intolerância à lactose.

Felizmente, há numerosas formas de suplemento de cálcio disponíveis aos consumidores de hoje em dia, inclusive cálcio sob a forma de tabletes, cápsulas e pós. No entanto, muitas formas atuais de suplementação ainda deixam algo a desejar.

Os tabletes e as cápsulas de cálcio estão freqüentemente disponíveis em várias potências de dosagem, as quais podem oferecer aos consumidores uma flexibilidade em seu regime de dosagem. Entretanto, o cálcio contido nesses 5 suplementos freqüentemente não é tão biodisponível quanto o consumidor imagina, o que resulta no consumidor absorvendo menos cálcio do que o esperado. Além disso, para alguns consumidores pode parecer difícil, senão impossível, engolir tabletes e cápsulas. Esses consumidores ficam, de fato, 10 impedidos de usar uma suplementação de cálcio sob a forma de tablete ou cápsula e, portanto, precisam buscar formas alternativas de suplementação de cálcio.

Os pós de cálcio atualmente disponíveis e, mais especificamente, os pós de citrato-malato de cálcio, podem ser 15 polvilhados sobre alimentos ou misturados a bebidas para permitir que o consumidor controle o momento e a quantidade da adição do suplemento de cálcio. Entretanto, ainda podem existir outros problemas. Os pós de citrato-malato de cálcio atualmente disponíveis freqüentemente não se dissolvem 20 rapidamente, fazendo com que o consumidor precise esperar que o pó se dissolva antes de consumir o alimento ou a bebida a que o mesmo foi adicionado. Adicionalmente, os pós de citrato-malato de cálcio atualmente disponíveis freqüentemente não se dissolvem completamente, formando assim 25 grumos indesejáveis que podem ser inaceitáveis para o consumidor. Além disso, muitos dos pós atualmente disponíveis podem afetar negativamente o gosto e/ou a textura do alimento ou da bebida ao qual são adicionados, diminuindo ainda mais a satisfação do consumidor.

Portanto, permanece a necessidade por uma composição de cálcio que possa ser dissolvida rápida e completamente em uma variedade de alimentos e bebidas, sem causar um impacto negativo no gosto ou na textura do alimento ou bebida, de modo que a composição possa ser facilmente consumida pela maioria da população.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições compreendendo citrato-malato de cálcio, o qual exhibe uma área de poros de pelo menos cerca de 30 m²/grama. De preferência, o citrato-malato de cálcio exhibe, ainda, uma taxa de dissolução de pelo menos cerca de 95% em cerca de 120 segundos, com mais preferência ao menos cerca de 95% em cerca de 90 segundos e, com mais preferência ainda, cerca de 97% em cerca de 60 segundos. Em ainda outro aspecto da presente invenção, o citrato-malato de cálcio exhibe uma área de poros na faixa de cerca de 30 m²/grama a cerca de 95 m²/grama, e uma razão molar entre citrato e malato na faixa de cerca de 30:70 a cerca de 80:20

DESCRIPÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As modalidades da presente invenção podem, geralmente, referir-se a composições compreendendo citrato-malato de cálcio e a métodos para produção das mesmas.

A. Definições

Para uso na presente invenção, o termo "fonte de cálcio alcalina" refere-se a um ou mais compostos de cálcio selecionados do grupo consistindo em hidróxido de cálcio, óxido de cálcio, carbonato de cálcio, outros compostos de cálcio contendo pelo menos um grupo hidróxido e misturas dos mesmos.

Para uso na presente invenção, o termo "fonte de cálcio" refere-se a um ou mais compostos de cálcio usados na produção das composições de citrato-malato de cálcio.

5 Para uso na presente invenção, o termo "fonte de citrato" refere-se a um ou mais compostos de citrato usados na produção das composições de citrato-malato de cálcio, inclusive ácido cítrico e seus sais.

10 Para uso na presente invenção, o termo "fonte de malato" refere-se a um ou mais compostos de malato usados na produção das composições de citrato-malato de cálcio.

Para uso na presente invenção, o termo "mistura de citrato e malato" significa uma mistura de fontes de citrato e de malato com água.

15 Para uso na presente invenção, o termo "mistura de citrato-malato de cálcio" refere-se à mistura aquosa formada mediante a combinação da fonte de cálcio, das fontes de citrato e de malato e água, em qualquer plataforma do momento em que os materiais são combinados até o momento em que o citrato-malato de cálcio é seco. Essa mistura pode, também,
20 conter outros componentes.

Para uso na presente invenção, o termo "pasta fluida de citrato-malato de cálcio" refere-se a uma mistura aquosa compreendendo partículas sólidas de citrato-malato de cálcio. Uma pasta fluida de citrato-malato de cálcio pode compreender
25 um "precipitado de citrato-malato de cálcio".

Para uso na presente invenção, o termo "composição compreendendo citrato-malato de cálcio" pode ser usado de maneira intercambiável com o termo "composição de

citrato-malato de cálcio" para fazer referência a um produto de citrato-malato de cálcio seco, aqui descrito.

Para uso na presente invenção, o termo "citrato-malato de cálcio" pode ser usado de maneira
5 intercambiável com o termo "CMC"

Para uso na presente invenção, o termo "compreendendo" significa que diversos componentes podem ser conjuntamente utilizados nos métodos e artigos desta invenção. Da mesma forma, os termos "consistindo
10 essencialmente em" e "consistindo em" estão incorporados ao termo "contendo".

Para uso na presente invenção, o termo "dissolução" significa dissolver a composição de citrato-malato de cálcio em água.

15 Para uso na presente invenção, o termo "taxa de dissolução" significa a velocidade com que o citrato-malato de cálcio se dissolve em água.

Para uso na presente invenção, o termo "pico de temperatura" significa a mais alta temperatura atingida
20 quando são combinadas a fonte de cálcio, as fontes de citrato e de malato e a água, e a reação de neutralização está completa ou quase completa.

Para uso na presente invenção, o termo "temperatura final" significa, após ter sido atingido o pico de
25 temperatura, a temperatura na qual o resfriamento da mistura de citrato-malato de cálcio é substancialmente interrompido.

Para uso na presente invenção, o termo "área de poros" significa a área superficial dos poros contidos nas partículas de composição de citrato-malato de cálcio,

conforme determinado mediante porosimetria por intrusão/extrusão de mercúrio.

B. Composições

Modalidades exemplares da presente invenção podem, geralmente, compreender composições de citrato-malato de cálcio que exibem uma ou mais das características expostas a seguir. As composições de citrato-malato de cálcio podem ter uma área de poros de pelo menos cerca de 30 m²/g, em uma modalidade de cerca de 30 m²/g a cerca de 95 m²/g e, em ainda outra modalidade, de cerca de 40 m²/g a cerca de 95 m²/g. O fato de ter uma área de poros menor que cerca de 30 m²/g pode resultar em dissolução lenta do pó, enquanto ter uma área de poros maior que cerca de 95 m²/g envolve dificuldades de produção e resulta em partículas com integridade estrutural limitada. Dessa forma, pode ser desejada uma composição de citrato-malato de cálcio com área de poros de pelo menos cerca de 30 m²/g.

Adicionalmente, modalidades da composição de citrato-malato de cálcio podem ter uma taxa de dissolução em água de pelo menos cerca de 92%, em uma modalidade pelo menos cerca de 95% e, em ainda outra modalidade, pelo menos cerca de 97% em menos que cerca de 120 segundos, em uma modalidade menos que cerca de 90 segundos e, em mais uma outra modalidade, menos que cerca de 60 segundos. O fato de ter uma taxa de dissolução de pelo menos cerca de 92% em menos que cerca de 120 segundos pode ajudar a garantir que a composição de citrato-malato de cálcio se dissolva rápida e completamente quando adicionada a um alimento ou bebida, reduzindo assim a probabilidade do desenvolvimento de turbidez ou de grumos com

aparência desagradável, os quais podem ser pouco atraentes para o consumidor.

Além disso, modalidades de composições de citrato-malato de cálcio da presente invenção podem ter, quando dissolvidas em água a 0,6%, em peso, um pH de cerca de 8 ou menos, em uma modalidade de cerca de 5 a cerca de 8 e, em ainda outra modalidade, de cerca de 6 a cerca de 7. Se o pH da composição de citrato-malato de cálcio for demasiadamente alto ou demasiadamente baixo (por exemplo maior que cerca de 8 ou menor que cerca de 5), a mesma pode conferir um sabor desagradável ao paladar do alimento ou da bebida em que foi adicionada.

Além disso, as composições de citrato-malato de cálcio podem ter um teor de umidade de cerca de 15% ou menos, em uma modalidade de cerca de 5% a cerca de 15% e, em ainda outra modalidade, de cerca de 5% a cerca de 10%, em peso da composição de citrato-malato de cálcio. O fato de ter um teor de umidade maior que cerca de 10% ou menor que cerca de 5% pode resultar em uma composição de citrato-malato de cálcio desprovida das características de dissolução rápida e completa.

O tamanho médio de partícula das modalidades do citrato-malato de cálcio pode situar-se na faixa de cerca de 20 a cerca de 150 microns e, em uma modalidade, de cerca de 40 a cerca de 100 microns. Esse tamanho de partícula pode ajudar a garantir que as composições de citrato-malato de cálcio compreendam as características de dissolução anteriormente descritas.

Em uma modalidade, a composição de citrato-malato de cálcio exhibe pelo menos duas das características anteriormente

descritas, em outra modalidade pelo menos três das características e, em mais uma outra modalidade, todas as características, sendo que pelo menos uma das características precisa ser ou a área de poros ou a taxa de dissolução.

5 Composições exemplares de acordo com a presente invenção podem exibir uma razão molar entre citrato e malato na faixa de cerca de 30:70 a cerca de 80:20, em outra modalidade de cerca de 30:70 a cerca de 60:40, em ainda outra modalidade de cerca de 35:65 a cerca de 55:45 e, em mais uma outra
10 modalidade, de cerca de 35:65 a cerca de 45:55. De maneira similar, as composições de acordo com a presente invenção podem exibir uma razão de equivalência definida, a qual consiste nos equivalentes do citrato mais o malato, incluindo tanto as formas de ácido como de sal dos mesmos, divididos
15 pelos equivalentes de cálcio ((3X moles de citrato + 2X moles de malato)/2X moles de cálcio). Em uma modalidade, a razão de equivalência pode ser de cerca de 0,8 a cerca de 1,2, em outra modalidade de cerca de 0,9 a cerca de 1,1, em ainda outra modalidade de cerca de 0,95 a cerca de 1,05 e, em mais uma outra
20 modalidade, de cerca de 1,0 a cerca de 1,05.

Além disso, as modalidades das composições aqui descritas podem conter pelo menos cerca de 15% de cálcio e, em uma modalidade, pelo menos cerca de 20% de cálcio, em peso da composição de citrato-malato de cálcio.

25 As modalidades da presente invenção podem, também, oferecer um benefício associado à administração, a um mamífero precisando de tal benefício, de uma composição compreendendo citrato-malato de cálcio, o qual exibe uma ou mais das características apresentadas a seguir, sendo que pelo menos uma

destas é a área de poros ou a taxa de dissolução: uma área de poros na faixa de pelo menos cerca de 30 m²/g, em uma modalidade de cerca de 30 m²/g a cerca de 95 m²/g e, em ainda outra modalidade, de cerca de 40 m²/g a cerca de 95 m²/g; uma taxa de dissolução de pelo menos cerca de 92%, em uma modalidade pelo menos cerca de 95% e, em ainda outra modalidade, pelo menos cerca de 97% em menos que cerca de 120 segundos, em uma modalidade menos que cerca de 90 segundos e, em mais uma outra modalidade, menos que cerca de 60 segundos; um pH de cerca de 8 ou menos, em uma modalidade de cerca de 5 a cerca de 8 e, em ainda outra modalidade, de cerca de 6 a cerca de 7, e um teor de umidade de cerca de 15% ou menos, em uma modalidade de cerca de 5% a cerca de 15% e, em ainda outra modalidade, de cerca de 5% a cerca de 10%, em peso da composição de citrato-malato de cálcio.

Os benefícios associados à administração de uma composição compreendendo citrato-malato de cálcio podem incluir, mas não se limitam a, crescimento ósseo, aumento da resistência óssea e/ou tratamento da osteoporose.

Os versados na técnica compreenderão que, caso se deseje, as composições de citrato-malato de cálcio podem incluir componentes adicionais. A título de exemplo, e não de limitação, as composições de citrato-malato de cálcio podem incluir, adicionalmente, minerais como magnésio, ferro, zinco e cobre, ácidos e/ou sais adicionais como fosfato, ou outros componentes como açúcares, sorbitol, boro, vitaminas e similares. A adição desse tipo de componentes pode ser desejada para oferecer uma suplementação adicional, ou para acentuar o sabor das composições sem afetar as propriedades

de dissolução das mesmas. Os versados na técnica compreenderão como esses componentes adicionais podem ser adicionados às composições de citrato-malato de cálcio.

B. Processos

5 Exemplos de processos aqui descritos podem ser usados para preparar composições de citrato-malato de cálcio com as características de dissolução desejadas, anteriormente descritas. De modo geral, esses processos podem compreender as etapas de:

10 combinar uma fonte de cálcio, uma fonte de citrato, uma fonte de malato e água, para formar uma mistura de citrato-malato de cálcio;

reagir a mistura de citrato-malato de cálcio, aumentando a temperatura até atingir um pico de
15 temperatura na faixa de cerca de 45°C a cerca de 70°C;

resfriar a mistura de citrato-malato de cálcio a uma taxa na faixa de cerca de 1°C/minuto a cerca de 4°C/minuto, para atingir uma temperatura final
20 menor que cerca de 40°C, formando um precipitado de citrato-malato de cálcio; e

secar o precipitado de citrato-malato de cálcio para obter a composição de citrato-malato de cálcio.

25 Variações desses processos ficarão evidentes a partir da descrição abaixo.

De preferência, pelo menos uma porção da fonte de cálcio é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de cálcio, óxido de cálcio, carbonato de cálcio, outros compostos de cálcio contendo hidróxido incluindo, mas não se limitando

a, hidróxi malato dicálcico (patente U.S. nº 6.706.904 B1) e misturas dos mesmos. Em uma modalidade, a fonte de cálcio compreende hidróxido de cálcio, óxido de cálcio ou misturas dos mesmos. Em outra modalidade, a fonte de cálcio compreende

5 hidróxido de cálcio. Essas fontes de cálcio podem ser desejadas, já que podem reagir com os ácidos cítrico e málico para formar soluções de CMC altamente supersaturadas, resultando em composições de CMC com teores mais altos de cálcio do que poderia ser obtido com alguns outros sais de cálcio diferentes de

10 citrato ou malato. A supersaturação pode ser uma força determinante para a precipitação do CMC na mistura de citrato-malato de cálcio.

É fato reconhecido que, sob determinadas condições de processamento, os sais de cálcio de citrato ou malato podem,

15 também, ser incluídos como parte da fonte de cálcio. Estes incluem, mas não se limitam a, citrato tricálcico, hidrogeno-citrato de cálcio e malato de cálcio. O uso desses sais pode ser limitado pela necessidade de que os mesmos se dissolvam eficaz e completamente em algum estágio da preparação

20 e da mistura da mistura de CMC. Caso os mesmos não se dissolvam eficaz e completamente, podem agir como cristais-semente para produzir precipitados sem as características desejadas de taxa de dissolução.

É fato reconhecido, também, que podem ser usadas

25 quantidades limitadas de outros sais de cálcio, como cloreto e fosfato, bem como sais de outros ácidos orgânicos, contanto que os teores usados não interfiram com as características de dissolução desejadas.

As fontes de citrato aceitáveis para uso compreendem ácido cítrico. Além disso, os sais de citrato de cálcio podem estar incluídos como parte da fonte de citrato, com as mesmas limitações conforme descrito em seu uso como parte da fonte
5 de cálcio.

As fontes de malato aceitáveis para uso compreendem ácido málico. Além disso, os sais de malato de cálcio podem estar incluídos como parte da fonte de malato, com as mesmas limitações conforme descrito em seu uso como parte da fonte
10 de cálcio.

É fato reconhecido, também, que podem ser usadas quantidades limitadas de outros sais de citrato ou malato, como os sais de citrato ou malato de potássio, sódio, zinco ou magnésio, contanto que os teores usados não interfiram com as
15 características de taxa de dissolução desejadas.

A combinação da fonte de cálcio, da fonte de citrato, da fonte de malato e da água para criar a mistura de CMC pode ser realizada por meio de diversos métodos. Um desses métodos compreende a misturação das fontes de citrato e de malato em
20 uma porção da água, para criar uma mistura aquosa de citrato e malato, misturando a fonte de cálcio em uma segunda parte da água para criar uma mistura aquosa de cálcio e, então, bombear a mistura aquosa de cálcio para dentro de um tanque bem misturado, contendo a mistura aquosa de citrato e malato.
25 As quantidades de água usadas para preparar as duas misturas aquosas podem ser ajustadas conforme se deseje para facilitar o processamento, dependendo do equipamento de processo específico sendo usado, bem como das fontes específicas de cálcio, citrato e malato e suas quantidades. No entanto, em

uma modalidade a mistura aquosa de cálcio pode ter uma concentração de cálcio de cerca de 5% a cerca de 25%, em peso e, em outra modalidade, de cerca de 8% a cerca de 20%, em peso. Em uma modalidade, a mistura aquosa de citrato e malato pode ter uma concentração de citrato mais malato de cerca de 15% a cerca de 60%, em peso e, em outra modalidade, de cerca de 30% a cerca de 50%, em peso.

Uma outra maneira de criar a mistura de CMC consiste em primeiro preparar uma mistura aquosa de citrato e malato, então adicionar à mesma a fonte de cálcio à mistura aquosa de citrato e malato mediante o uso de um dispositivo destinado a incorporar pós em líquidos, como um dispersador de pó do tipo Tribler ou Quadro Ytron XC. Ainda outra maneira de criar a mistura de CMC consiste em primeiro preparar uma mistura aquosa de cálcio e uma mistura aquosa de citrato e malato para, então, combiná-las mediante o bombeamento simultâneo de cada mistura através de uma tubulação contendo um misturador estático em linha. Outros métodos de misturação são conhecidos pelos versados na técnica.

Uma vez completa a preparação da mistura de citrato-malato de cálcio, a mistura de citrato-malato de cálcio pode ter uma concentração de cálcio na faixa de cerca de 4% a cerca de 9%, em peso, em uma modalidade de cerca de 4,5% a cerca de 8% e, em ainda outra modalidade, de cerca de 5% a cerca de 6,5%, em peso da mistura de citrato-malato de cálcio.

A combinação da fonte de cálcio, da fonte de citrato, da fonte de malato e da água para produzir a mistura de citrato-malato de cálcio permite que a fonte de cálcio reaja com as fontes de citrato e de malato. Um tipo de reação que pode

ocorrer é uma reação de neutralização entre uma fonte de cálcio alcalina e formas ácidas de citrato e malato. Outras reações que podem ocorrer são complexação de reações entre íons de cálcio solubilizados e íons de citrato e de malato, que podem
5 formar vários complexos solúveis.

Ao se combinar a fonte de cálcio com as fontes de citrato e de malato para criar a mistura aquosa de citrato-malato de cálcio, pode ser desejável que a temperatura da mistura aumente até atingir um pico de temperatura. A
10 temperatura da mistura de citrato-malato de cálcio pode ser monitorada para garantir que a temperatura atinja um pico na faixa de cerca de 45°C a cerca de 70°C, em uma modalidade de cerca de 50°C a cerca de 60°C e, em mais uma outra modalidade, de cerca de 60°C a cerca de 70°C. Se o pico de temperatura da
15 mistura não atingir pelo menos cerca de 45°C, a precipitação do citrato-malato de cálcio, conforme descrito mais adiante neste documento, pode sofrer um atraso indesejável. Da mesma forma, se o pico de temperatura da mistura atingir mais que cerca de 70°C, o citrato-malato de cálcio pode precipitar
20 demasiadamente rápido, fazendo com que a composição de citrato-malato de cálcio resultante deixe de ter as características de dissolução desejadas. Adicionalmente, se a mistura atingir um pico de temperatura de cerca de 60°C ou maior, pode ser desejável limitar o tempo durante o qual a
25 mistura permanece acima de cerca de 60°C, de modo a limitar a formação de um precipitado de citrato-malato de cálcio com dissolução mais lenta. Dessa forma, em uma modalidade, uma vez atingida uma temperatura de cerca de 60°C, a reação pode continuar sob temperaturas acima de cerca de 60°C durante cerca

de 120 segundos ou menos, em uma modalidade durante cerca de 60 segundos ou menos, em ainda outra modalidade durante cerca de 30 segundos ou menos e, em mais uma outra modalidade, durante cerca de 15 segundos ou menos.

5 Para algumas fontes de cálcio alcalinas, incluindo mas não se limitando a hidróxido de cálcio, a reação de neutralização entre a fonte de cálcio e as formas ácidas de citrato e malato é exotérmica e, dessa forma, a temperatura da mistura de citrato-malato de cálcio pode aumentar enquanto

10 ocorre a reação de neutralização. Se a reação de neutralização não for suficiente para elevar a temperatura até o pico desejado, pode ser necessário fornecer calor adicional à mistura para que se atinja o pico de temperatura. Se a reação de neutralização gerar calor demasiado, pode ser necessário

15 remover calor da mistura, para que o pico de temperatura não seja excedido. Uma vez atingido o pico de temperatura desejado, a mistura de citrato-malato de cálcio pode ser resfriada. Por exemplo, se for usado um tanque encamisado, pode-se bombear um refrigerante, como água fria, através do mesmo para resfriar

20 a mistura. A mistura de citrato-malato de cálcio pode ser resfriada a uma taxa na faixa de cerca de 1°C/minuto a cerca de 4°C/minuto, até que a temperatura seja menor que cerca de 40°C. Além disso, se o pico de temperatura da mistura de citrato-malato de cálcio estiver na faixa de cerca de 50°C a

25 cerca de 60°C, a taxa de resfriamento pode ser de cerca de 1°C/minuto a cerca de 3°C/minuto até que a temperatura seja menor que cerca de 40°C, em uma modalidade de cerca de 5°C a cerca de 40°C, em outra modalidade de cerca de 10°C a cerca de 35°C e, em ainda outra modalidade, de cerca de 25°C a cerca de

35°C. De maneira similar, se o pico de temperatura da estiver na faixa de cerca de 70°C a cerca de 60°C, a taxa de resfriamento pode ser de cerca de 3°C/minuto a cerca de 4°C/minuto até que a temperatura seja menor que cerca de 40°C, em uma modalidade de cerca de 5°C a cerca de 40°C, em outra modalidade de cerca de 10°C a cerca de 35°C e, em ainda outra modalidade, de cerca de 25°C a cerca de 35°C. Em redor do momento em que é atingido o pico de temperatura, ou depois disso, um precipitado de citrato-malato de cálcio pode começar a se formar, criando uma pasta fluida de citrato-malato de cálcio. Os pares de pico de temperatura e taxa de resfriamento anteriormente descritos podem ajudar a garantir que a composição de citrato-malato de cálcio exiba as características de dissolução desejadas.

A precipitação do citrato-malato de cálcio pode ser monitorada para determinar quando a precipitação está suficientemente completa. Um modo de fazer isso é medir o índice de refração da mistura de citrato-malato de cálcio, usando um refractômetro. Os refractômetros comumente usados podem, tipicamente, registrar a medição usando a escala Brix. O valor Brix está relacionado à quantidade de sólidos dissolvidos em água. Assim, conforme ocorre a precipitação do citrato-malato de cálcio, o valor Brix diminui.

A medição em Brix precisa ser corrigida para quaisquer componentes além do citrato-malato de cálcio que estejam dissolvidos na mistura, de modo que a leitura corrigida represente a quantidade de citrato-malato de cálcio restante na solução. Isso pode ser feito criando-se uma solução contendo os componentes diferentes de citrato-malato de cálcio, e medindo-se o valor Brix da mesma. Esse é, então, o valor Brix

de fundo para a mistura de citrato-malato de cálcio. O valor Brix corrigido para a mistura de citrato-malato de cálcio é, então, calculado subtraindo-se o valor Brix de fundo do valor Brix medido para a mistura de citrato-malato de cálcio.

5 A precipitação do citrato-malato de cálcio na pasta fluida pode prosseguir até que o teor de sólidos dissolvidos seja de cerca de 10 Brix ou menos, em outra modalidade cerca de 5 Brix ou menos e, em ainda outra modalidade, cerca de 4 Brix ou menos.

10 Uma vez que a precipitação tenha atingido o ponto final desejado, a mistura de citrato-malato de cálcio pode ser seca para produzir a composição de citrato-malato de cálcio. Uma dentre as várias técnicas de secagem conhecidas pelos versados na técnica pode ser usada para reduzir o teor de umidade

15 da pasta fluida de citrato-malato de cálcio até as faixas desejadas, conforme demonstrado anteriormente, com a finalidade de se obter uma composição compreendendo citrato-malato de cálcio. Por exemplo, a secagem pode ser realizada mediante o uso de secagem por atomização, secagem em

20 bandeja com circulação forçada de ar, secagem em leito fluidizado e similares. Embora os versados na técnica compreendam como realizar cada uma das técnicas de secagem anteriormente mencionadas, em suma a secagem por atomização envolve a aspersão de pequenas gotículas da pasta fluida em uma

25 corrente de ar quente em uma grande câmara, para promover a rápida evaporação da água contida nas gotículas. Também pode ser usada a secagem por circulação forçada de ar, que envolve a circulação de ar quente diretamente sobre e/ou através de uma bandeja contendo o precipitado, para promover uma secagem

uniforme. Adicionalmente, a secagem em leito fluidizado envolve soprar ar quente através de um leito semi-úmido de material, fazendo com que o dito material fique em suspensão e fluidizado. O ar age tanto como o meio de secagem como o de fluidização.

5 Adicionalmente, o precipitado de citrato-malato de cálcio pode, opcionalmente, ser filtrado para remover o excesso de água antes da secagem. A filtração do precipitado de citrato-malato de cálcio geralmente envolve métodos de separação por pressão, vácuo ou centrifugação.

10 Os exemplos de processo anteriormente mencionados podem ser usados para a obtenção de composições de citrato-malato de cálcio com as características anteriormente descritas.

Métodos analíticos

15 Os parâmetros usados para caracterizar os elementos da presente invenção são quantificados por métodos analíticos específicos. Esses métodos são descritos em detalhes abaixo.

Citrato-malato de cálcio

1. Umidade

20 O teor de umidade da composição de citrato-malato de cálcio foi medida conforme exposto a seguir.

a) 2 g de citrato-malato de cálcio em pó foram espalhados sobre um prato de alumínio para amostras, em um analisador de umidade Sartorius (modelo: MA 30), e aquecidos até 140°C durante 15 minutos.

25 b) A umidade da amostra aquecida é calculada pelo analisador de umidade Sartorius MA 30, sob a forma de porcentagem em peso.

2. Teor de cálcio da composição de citrato-malato de cálcio

O teor de cálcio da composição de citrato-malato de cálcio é medido por meio de espectrometria de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado, AOAC, 17a. Edição 2000, <990.08>

3. Razão molar entre citrato e malato

A razão entre citrato e malato é determinada de acordo com AOAC, 15a. Edição, 1990, <986.13>

10 4. Tamanho de partícula da composição de citrato-malato de cálcio:

O tamanho de partícula da citrato-malato de cálcio em pó é medido pelo método ASTM B214.

15 5. Método para medição da taxa de dissolução da composição de citrato-malato de cálcio

A taxa de dissolução do citrato-malato de cálcio em água é medida de acordo com a alteração na condutividade da água no que se refere ao tempo, conforme descrito mais adiante neste documento.

20 Aparelhos e reagentes:

Medidor Thermo Orion modelo 555A pHuture MMS

Células de condutividade com 4 eletrodos DuraProbe™

- 013005A

Água de OR

25 Agitador magnético - 400 Hotplate/stirrer, VWR Scientific Products 986006, n° de série 0722, disponível junto à Troemner Inc, EUA

Barra de agitação	Peso	12,0 a 16,0 g
	Comprimento	5 cm (2 polegadas)
	Diâmetro	1 cm (3/8 polegada)

Béquer de vidro do tipo Pyrex de 600 mL, com marcação para 500 mL.

Determinação:

- 5 a) Transferir 500 mL de água de OR com uma temperatura de 25°C para o béquer de vidro Pyrex.
- b) Colocar a barra de agitação dentro do béquer, e colocar o béquer no agitador magnético.
- c) Iniciar a agitação e mantê-la a uma velocidade de
10 200 RPM.
- d) Submergir a sonda de condutividade no béquer.
- e) Medir a condutividade da água (Cw).
- f) Pesar 2,0 g da composição de citrato-malato de cálcio.
- 15 g) Transferir a composição para o béquer mediante o polvilhamento da mesma no centro do vórtice em menos que 5 segundos.
- h) Iniciar o temporizador depois de completada a adição da composição.
- 20 i) Medir a condutividade (Ct) nos momentos selecionados (t), como t = 30, 60, 90, 120 ou 480 segundos.
- j) Certificar-se de que não haja composição de citrato-malato de cálcio não-dissolvida restando
25 no béquer.

k) Continuar misturando até que já não sejam visíveis quaisquer partículas em suspensão.

l) Determinar a condutividade da água contendo a composição de citrato-malato de cálcio dissolvida.

5 Essa é a condutividade final (Cf).

Nota: Todas as medições são feitas a 25°C.

Cálculo:

$Dt = (Ct - Cw) / (Cf - Cw)$ em que

Dt = dissolução no tempo t, expressa como porcentagem

10 Ct = condutividade no tempo t

Cw = condutividade da água antes da adição da

composição de citrato-malato de cálcio

Cf = condutividade final

6. Área de poros:

15 A área de poros é determinada mediante o uso de porosimetria por intrusão/extrusão de mercúrio.

Materiais e equipamentos:

Forno de secagem

Pratos de pesagem em poliestireno ou alumínio

20 Espátulas em aço inoxidável

Penetrômetro

balança analítica

Nitrogênio com grau de pureza ultra-alto ou pré-purificado

25 Mercúrio (com grau de pureza de tripla destilação)

Graxa para vácuo (Apiezon H)

Fluido de alta pressão

Porosímetro de mercúrio Micromeritics (AutoPore)

Preparação de amostras: Secar a composição de citrato-malato de cálcio em uma placa de petri do tipo Pyrex a 110°C, durante 2 dias.

Procedimento:

- 5 a) Pesar 0,2 g da composição de citrato-malato de cálcio, mediante o uso de um prato para pesagem.
- b) Transferir o pó para o penetrômetro.
- c) Lacrar e pesar o penetrômetro.
- 10 d) Inserir o penetrômetro na porta de análise para baixa pressão (até 345 kPa (50 psia)) e realizar a análise.
- e) Remover o penetrômetro da porta para baixa pressão e pesar o conjunto.
- f) Inserir o penetrômetro na porta de análise para 15 alta pressão (até 414 Mpa (60.000 psia)) e realizar a análise.
- g) O resultado fornece uma distribuição de volume dos poros de 360 a 0,003 μm de área total dos poros (m^2/g).

20 Referência: Micromeritics Analytics Services (MAS), Norcross, GA (EUA), número de catálogo: 942/65000/03

Exemplos

Exemplo 1

25 Cerca de 73,04 g de ácido cítrico e cerca de 76,16 g de ácido málico são dissolvidos em cerca de 258 mL de água desionizada destilada em um béquer de vidro de 1 litro, mediante o uso de uma barra de agitação magnética revestida com Teflon durante cerca de 5 minutos, ou até que a solução

ácida fique transparente. O béquer é imerso em um banho-maria não-circulante a 25°C.

Cerca de 84 g de hidróxido de cálcio são dispersos em cerca de 250 mL de água desionizada destilada, em um béquer de vidro de 500 mL com agitação, para produzir uma pasta aquosa de hidróxido de cálcio. A pasta aquosa de hidróxido de cálcio é, então, rapidamente adicionada à solução ácida para produzir uma mistura de citrato-malato de cálcio. O béquer com hidróxido de cálcio é enxaguado com cerca de 60 mL de água desionizada, e adicionado à mistura de citrato-malato de cálcio. A temperatura da mistura de citrato-malato de cálcio se eleva para cerca de 64,8°C, ficando a temperatura acima de cerca de 60°C durante menos que cerca de 60 segundos. A mistura é, então, resfriada em um banho-maria a cerca de 33°C em cerca de 15 minutos, para se obter uma pasta fluida compreendendo um precipitado de citrato-malato de cálcio. A pasta fluida e o precipitado resultante são agitados durante outros cerca de 75 minutos. Após os 75 minutos, é determinado que o teor de sólidos solúveis na pasta fluida é de cerca de 2,8°Brix, conforme medido por um refractômetro de mão. O precipitado de citrato-malato de cálcio é diluído mediante a adição de cerca de 400 mL de água desionizada, sendo seco por atomização a uma temperatura de entrada de cerca de 163°C e uma temperatura de saída de cerca de 72°C, para obter-se uma composição de citrato-malato de cálcio.

É determinado que a composição seca de citrato-malato de cálcio tem uma área de poros de cerca de 58 m²/g, um pH de cerca de 6,5, e uma taxa de dissolução de cerca de 98,6% em cerca de 90 segundos.

Exemplo 2

Cerca de 73,04 g de ácido cítrico e cerca de 76,16 g de ácido málico são dissolvidos em cerca de 228 mL de água desionizada destilada em um béquer de vidro de 1 litro, mediante o uso de uma barra de agitação magnética revestida com Teflon durante cerca de 5 minutos, ou até que a solução ácida fique transparente. O béquer é imerso em um banho-maria não-circulante a 25° C. Cerca de 84 g de hidróxido de cálcio são dispersos em cerca de 260 mL de água desionizada destilada, em um béquer de vidro de 500 mL com agitação, para produzir uma pasta aquosa de hidróxido de cálcio. A pasta aquosa de hidróxido de cálcio é, então, rapidamente adicionada à solução ácida para produzir uma mistura de citrato-malato de cálcio. O béquer com hidróxido de cálcio é enxaguado com cerca de 100 mL de água desionizada, e adicionado à mistura de citrato-malato de cálcio. A temperatura da mistura de citrato-malato de cálcio se eleva para cerca de 61°C, ficando a temperatura acima de cerca de 60°C durante menos que cerca de 10 segundos. A mistura é, então, resfriada em um banho-maria a cerca de 33°C em cerca de 15 minutos, para se obter uma pasta fluida de citrato de cálcio compreendendo um precipitado de citrato-malato de cálcio. A pasta fluida e o precipitado resultante são agitados durante outros cerca de 75 minutos. Após os 75 minutos, é determinado que o teor de sólidos solúveis é de cerca de 2,4°Brix, conforme medido por um refractômetro de mão. A pasta fluida de citrato-malato de cálcio é filtrada a vácuo, e a torta é seca em uma secadora de leiteo fluidizado a 60°C de temperatura de entrada, até se obter um teor de umidade de 9,5%, em peso. A composição seca é peneirada através de uma tela de malha n° 100.

É determinado que a composição seca de citrato-malato de cálcio tem uma área de poros de cerca de 67,7 m²/g, um pH de cerca de 6,5, e uma taxa de dissolução de cerca de 97% em cerca de 90 segundos.

5 Exemplo 3

70 kg de ácido cítrico e 73 kg de ácido málico são dissolvidos em cerca de 256 litros de água mediante o uso de um equipamento para liquefação e, então, transferidos para um tanque encamisado de 1.100 litros, equipado com um agitador de

10 hélice de 20 cm (8 polegadas) operando a cerca de 730 RPM. Separadamente, 80,5 kg de hidróxido de cálcio são misturados a cerca de 228 litros de água, criando uma pasta aquosa de hidróxido de cálcio. Como a reação exotérmica entre o hidróxido de cálcio e os ácidos cítrico e málico poderia fazer com que

15 a temperatura excedesse 60°C durante a combinação das duas misturas aquosas com o equipamento em uso, somente cerca de metade da pasta aquosa de hidróxido de cálcio é inicialmente adicionada à solução ácida. A temperatura da mistura no tanque encamisado aumenta para cerca de 43°C. A mistura é, então,

20 resfriada até cerca de 36°C mediante a passagem de água fria através da camisa do tanque. O restante da pasta aquosa de hidróxido de cálcio é, então, adicionado à mistura no tanque encamisado, e a temperatura aumenta até um pico de cerca de 58°C. Cerca de 60 litros de água são, então, usados para purgar as

25 linhas de hidróxido de cálcio, e isso é adicionado ao tanque encamisado. A mistura no tanque é, então, resfriada até abaixo de 40°C, a uma taxa média de resfriamento de cerca de 1,5°C. O resfriamento é interrompido quando a temperatura da mistura atinge cerca de 30°C. A misturação e a precipitação continuam

até que o teor de sólidos de citrato-malato de cálcio dissolvido seja reduzido a cerca de 3,6 Brix, conforme determinado mediante o uso de um refractômetro de mão. A pasta fluida de citrato-malato de cálcio é, então, seca por atomização até um teor de umidade

5 de 8,5%.

É determinado que a composição seca de citrato-malato de cálcio tem uma área de poros de cerca de 73,5 m²/g, um pH de cerca de 6,8, e uma taxa de dissolução de cerca de 98% em cerca de 60 segundos.

10 Todos os documentos citados na Descrição Detalhada da Invenção estão, em sua parte relevante, aqui incorporados, a título de referência. A citação de qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior com respeito à presente invenção.

15 Embora tenham sido descritas modalidades específicas adequadas ao uso no método da presente invenção, ficará óbvio aos versados na técnica que diversas alterações e modificações da presente invenção podem ser feitas sem que se afaste do espírito e do escopo da invenção. Portanto, pretende-se cobrir

20 nas reivindicações anexas todas essas alterações e modificações que se enquadram no escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, **caracterizada** pelo fato de compreender citrato-malato de cálcio, o qual exibe uma área de poros de pelo menos cerca de 30 m²/grama.

5 2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o citrato-malato de cálcio exibe, ainda, uma taxa de dissolução de pelo menos cerca de 95%, em peso do citrato-malato de cálcio, em menos que cerca de 120 segundos, de preferência 95%, em peso, em cerca de 90
10 segundos e, com mais preferência ainda, cerca de 97%, em peso, em cerca de 60 segundos.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o citrato-malato de cálcio exibe, ainda, um pH de cerca de 8 ou menos, quando dissolvido
15 em água.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o citrato-malato de cálcio exibe, ainda, um teor de umidade de cerca de 15% ou menos, em peso da composição de citrato-malato de cálcio.

20 5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o citrato-malato de cálcio exibe uma área de poros na faixa de cerca de 30 m²/grama a cerca de 95 m²/grama.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o citrato-malato de cálcio exibe uma razão molar entre citrato e malato na faixa de cerca de 30:70 a cerca de 80:20
25

7. Composição, **caracterizada** pelo fato de compreender citrato-malato de cálcio, o qual exibe uma taxa de

dissolução de pelo menos cerca de 95%, em peso, do citrato-malato de cálcio em menos que cerca de 120 segundos, de preferência 95%, em peso, em cerca de 90 segundos e, com mais preferência ainda, cerca de 97%, em peso, em cerca de 60
5 segundos.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o citrato-malato de cálcio exibe, ainda, um pH de cerca de 8 ou menos.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 7,
10 **caracterizada** pelo fato de que o citrato-malato de cálcio exibe, ainda, um teor de umidade de cerca de 15% ou menos, em peso da composição de citrato-malato de cálcio.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o citrato-malato de cálcio exibe
15 uma razão molar entre citrato e malato na faixa de cerca de 30:70 a cerca de 80:20

11. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o citrato-malato de cálcio exibe uma taxa de dissolução de pelo menos cerca de 95%, em
20 peso, do citrato-malato de cálcio em menos que cerca de 120 segundos.

12. Método para oferecer um benefício associado à administração de uma fonte de cálcio, **caracterizado** pelo fato de compreender a administração, a um mamífero precisando de tal
25 benefício, de uma composição compreendendo citrato-malato de cálcio, sendo que o citrato-malato de cálcio exibe uma área de poros de pelo menos cerca de 30 m²/grama.

13. Método para oferecer um benefício associado à administração de uma fonte de cálcio, **caracterizado** pelo fato

de compreender a administração, a um mamífero precisando de tal benefício, de uma composição compreendendo citrato-malato de cálcio, sendo que o citrato-malato de cálcio exibe uma taxa de dissolução de pelo menos cerca de 92%, em peso, do
5 citrato-malato de cálcio em menos que cerca de 120 segundos.

RESUMO**"COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO CITRATO-MALATO DE CÁLCIO E MÉTODOS
PARA PRODUÇÃO DAS MESMAS"**

5 Composições contendo citrato-malato de cálcio, o qual exibe uma ou mais das seguintes características: uma área de poros de pelo menos cerca de $30 \text{ m}^2/\text{g}$, ou uma taxa de dissolução de pelo menos cerca de 95%, em peso, do citrato-malato de cálcio em menos que cerca de 120 segundos.