

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 158**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/59 (2006.01)

A61K 33/10 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08737994 .7**

96 Fecha de presentación: **25.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2148658**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

54 Título: **Uniformidad mejorada en el contenido de vitamina D en formas de dosificación farmacéutica**

30 Prioridad:
25.04.2007 US 926133 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2012

73 Titular/es:
**WARNER CHILCOTT COMPANY, LLC (100.0%)
P.O. BOX 1005 UNION STREET KM I.I. FAJARDO
PUERTO RICO 00738-1005**

72 Inventor/es:
**DITTMAR, GREGORY PAUL y
SOKOLIK, ANDREW IRVINE**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 158 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uniformidad mejorada en el contenido de vitamina D en formas de dosificación farmacéutica

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevas formas de dosificación de vitamina D que tienen una uniformidad mejorada en el contenido. Las mejoras se realizan a través de modificaciones de la formulación, las especificaciones de la materia prima, y el procedimiento de fabricación.

Antecedentes de la invención

10 La uniformidad en el contenido es una preocupación reguladora para todos los productos farmacéuticos acabados. Esto es especialmente cierto para las formas de dosificación oral sólidas, tales como comprimidos y cápsulas. Aunque los requisitos reguladores típicos puede que no sean tan rigurosos para los complementos nutricionales, tales como las vitaminas, en los que las vitaminas se envasan con otro producto farmacéutico, los requisitos de uniformidad en el contenido llegan a ser rigurosos para todos los componentes.

15 Siempre que una vitamina se añade a cualquier formulación farmacéutica estará presente en cantidades en peso muy pequeñas (normalmente, de un 0,001 a un 0,05%). Por lo tanto, el cumplimiento de los requisitos farmacéuticos para la uniformidad en el contenido de una desviación estándar relativa de <6% (DER) es un reto importante. Actualmente, la mayoría de los productos con vitaminas en combinación en el mercado sólo tienen que cumplir normas nutricionales que no tienen ningún requisito de uniformidad en el contenido. Los productos alimenticios con vitamina D más calcio típicos actualmente en el mercado tiene una uniformidad en el contenido para la vitamina D de una DER de 7-15%. La FDA ha dejado claro que cualquier producto farmacéutico o producto alimenticio envasado
20 con otro producto farmacéutico debe cumplir todas las especificaciones farmacéuticas. Las formulaciones de carbonato de calcio y vitamina D han sido problemáticas en términos de uniformidad en el contenido aceptable.

25 En la técnica anterior se han analizado formas de dosificación que comprenden vitamina D. Gran parte de la técnica anterior se ha ocupado de la estabilidad de las formas de dosificación con vitamina D. Makino et al, en la patente de los EE. UU. 4.729.895 enseña preparaciones farmacéuticas sólidas de vitaminas D₃ preparadas formando una capa externa que comprende vitamina D₃ y un excipiente, que es fácilmente soluble en un disolvente orgánico, alrededor de una capa interna que comprende un excipiente que es ligeramente soluble en un disolvente orgánico. Makino enseña una estabilidad marcadamente mejorada para estas preparaciones farmacéuticas sólidas de vitaminas D₃.

30 En la patente de los EE. UU. 5.328.903, Ishii, et al. enseña una composición para formas de dosificación farmacéutica sólidas de vitamina D en la que la vitamina D se distribuye uniformemente en la composición. La composición comprende un excipiente que comprende manitol y/o azúcar; un agente de degradación que comprende hidroxipropilcelulosa; y/o un aglutinante que comprende polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa.

35 En la publicación PCT WO 92/09271, Wozny, et al. enseña preparaciones farmacéuticas sólidas que contienen vitamina D₃ que están significativamente estabilizadas. Las composiciones incluyen hidroxipropilmetilcelulosa a la que está unida la vitamina D₃ activa y un polímero que es fácilmente soluble en un disolvente orgánico.

Los inventores han encontrado que modificando la formulación, las especificaciones de la materia prima, y el procedimiento, se puede mejorar la uniformidad en el contenido y cumplir las especificaciones farmacéuticas.

Sumario breve de la invención

40 La presente invención se refiere a formulaciones mejoradas de vitamina D que cumplen las especificaciones farmacéuticas con respecto a la uniformidad en el contenido medida por pruebas de uniformidad en el contenido del compendio estándar (es decir, United States Pharmacopeia (USP)). Un beneficio secundario es que la uniformidad en el contenido más estricta reducirá la variación en las pruebas de estabilidad, lo que puede dar como resultado un incremento en la vida útil en almacenamiento y/o una reducción en la sobredosificación.

45 Se divulga un procedimiento de fabricación de comprimidos que contienen vitamina D que comprenden formar una premezcla que comprende una mezcla de granulación de vitamina D y dióxido de silicio; añadir un segundo componente activo nutricional o farmacéutico ("segundo componente") que tiene una proporción de tamaño con respecto al componente de vitamina D de al menos aproximadamente 1,4, preferentemente de al menos aproximadamente 1,5, a dicha premezcla para formar una primera mezcla de granulación de vitamina D/segundo componente; mezclar y tamizar la primera mezcla de granulación de vitamina D/segundo componente; combinar la primera mezcla de granulación de vitamina D/segundo componente en un mezclador V, dividir la primera mezcla de granulación de vitamina D/segundo componente en cuatro partes iguales y añadir el segundo componente a cada parte para formar una segunda mezcla de granulación de vitamina D/segundo componente; combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/segundo componente en un mezclador V, y, formar comprimidos de una composición que comprende la segunda mezcla de granulación de vitamina D/segundo componente. En algunas realizaciones, la premezcla de vitamina D y dióxido de silicio está en una proporción de masa de aproximadamente
50 25:9 de vitamina D:dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la primera mezcla está en una proporción de masa

de aproximadamente 1000:25:9 de segundo componente:vitamina D:dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la etapa de mezclar y tamizar comprende tamizar a través de un tamiz de malla US 20. En algunas realizaciones, la etapa de combinar la primera mezcla en un mezclador V de 16 quart (15,1 litros) comprende combinar durante aproximadamente 2 minutos. La etapa de dividir la primera mezcla en cuatro partes iguales y añadir el segundo componente puede comprender añadir 2,0 kg del segundo componente. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación del segundo componente para producir granulaciones del segundo componente y vitamina D que tienen tamaños de partícula medios dentro de un $\pm 40\%$ entre sí. Los tamaños de partícula medios están más preferentemente dentro de un $\pm 25\%$ entre sí. Los tamaños de partícula medios están los más preferentemente dentro de un $\pm 15\%$ entre sí. En realizaciones preferidas, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación del segundo componente para tener un valor de D_{20} menor de 110 micrómetros. En realizaciones preferidas, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación del segundo componente para tener un valor de D_{16} menor de 95 micrómetros.

En un aspecto de la presente invención, hay un procedimiento de fabricación de comprimidos de carbonato de calcio/vitamina D que comprende formar una premezcla que comprende una mezcla de granulación de vitamina D y dióxido de silicio; añadir una granulación de carbonato de calcio a dicha premezcla para formar una primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; mezclar y tamizar la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; combinar la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en un mezclador V, dividir la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en cuatro partes iguales y añadir carbonato de calcio a cada parte para formar una segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en un mezclador V, y, formar comprimidos de una composición que comprende la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio. En algunas realizaciones, la premezcla de vitamina D y dióxido de silicio está en una proporción de masa de 25:9 de vitamina D:dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la primera mezcla está en una proporción de masa de 1000:25:9 de carbonato de calcio:vitamina D:dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la etapa de mezclar y tamizar comprende tamizar a través de un tamiz de malla US 20. En algunas realizaciones, la etapa de combinar la primera mezcla en un mezclador V de 16 quart (15,1 litros) comprende combinar durante aproximadamente 2 minutos. La etapa de dividir la primera mezcla en cuatro partes iguales y añadir carbonato de calcio puede comprender añadir 2,0 kg de carbonato de calcio. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación de carbonato de calcio para producir granulaciones de carbonato de calcio y vitamina D que tienen tamaños de partícula medios dentro de un $\pm 40\%$ entre sí. Los tamaños de partícula medios están más preferentemente dentro de un $\pm 25\%$ entre sí. Los tamaños de partícula medios están los más preferentemente dentro de un $\pm 15\%$ entre sí. En realizaciones preferidas, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación de carbonato de calcio para tener un valor de D_{20} menor de 110 micrómetros. En realizaciones preferidas, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación de carbonato de calcio para tener un valor de D_{16} menor de 95 micrómetros.

En otro aspecto de la presente invención, hay un procedimiento de fabricación de comprimidos de carbonato de calcio/vitamina D que comprenden formar una premezcla que comprende una capa de carbonato de calcio, una capa de vitamina D/dióxido de silicio y otra capa de carbonato de calcio; tamizar y combinar la premezcla para formar una primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; añadir carbonato de calcio a la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio de modo que haya una capa de granulación de carbonato de calcio, una capa de la primera mezcla de granulación, y otra capa de carbonato de calcio para formar una segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; y formar comprimidos a partir de una composición que comprende la segunda mezcla de granulación vitamina D/carbonato de calcio. En realizaciones preferidas, una o ambas de las etapas de tamizar y combinar la premezcla y tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio comprende combinar con un Comil. En algunas realizaciones, una o ambas de las etapas de tamizar y combinar la premezcla y tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio comprende combinar con un mezclador V. En algunas realizaciones, la etapa de tamizar y combinar la premezcla comprende combinar con un mezclador V, comprende combinar durante aproximadamente 8 minutos. En algunas realizaciones, la etapa de tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio comprende combinar con un mezclador V, comprende combinar durante aproximadamente 50 minutos. En algunas realizaciones, la etapa de formar una premezcla que comprende una capa de carbonato de calcio, una capa de vitamina D/dióxido de silicio, y otra capa de carbonato de calcio comprende añadir dos capas de aproximadamente 500 kg cada una de carbonato de calcio. En algunas realizaciones, la primera mezcla está en una proporción de masa de 1600:20:7 de carbonato de calcio:vitamina D:dióxido de silicio.

Se divulga un comprimido farmacéutico de carbonato de calcio y vitamina D producido por el procedimiento que comprende formar una premezcla que comprende una mezcla de granulación de vitamina D y dióxido de silicio; añadir una granulación de carbonato de calcio a dicha premezcla para formar una primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; mezclar y tamizar la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; combinar la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en un mezclador V, dividir la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en cuatro partes iguales y añadir carbonato de calcio a cada parte para formar una segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en un mezclador V, y, prensar una composición

que comprende la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en un comprimido. En algunas realizaciones, la premezcla de vitamina D y dióxido de silicio está en una proporción de masa de 25:9 de vitamina D:dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la primera mezcla está en una proporción de masa de 1000:25: 9 de carbonato de calcio:vitamina D:dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la etapa de mezclar y tamizar comprende tamizar a través de un tamiz de malla US 20. En algunas realizaciones, la etapa de combinar la primera mezcla en un mezclador V comprende combinar durante aproximadamente 2 minutos. En algunas realizaciones, la etapa de dividir la primera mezcla en cuatro partes iguales y añadir carbonato de calcio comprende añadir 2,0 kg de carbonato de calcio. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación de carbonato de calcio para producir granulaciones de carbonato de calcio y vitamina D que tienen tamaños de partícula medios dentro de un $\pm 40\%$ entre sí. Más preferentemente, los tamaños de partícula medios están dentro de un $\pm 25\%$ entre sí. Lo más preferentemente, los tamaños de partícula medios están dentro de un $\pm 15\%$ entre sí. En realizaciones preferidas, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación de carbonato de calcio para tener un valor de D_{20} menor de 110 micrómetros. En realizaciones preferidas, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar dicha granulación de carbonato de calcio para tener un valor de D_{16} menor de 95 micrómetros.

Se divulga un comprimido farmacéutico de carbonato de calcio y vitamina D producido por el procedimiento que comprende formar una premezcla que comprende una capa de carbonato de calcio, una capa de vitamina D/dióxido de silicio y otra capa de carbonato de calcio; tamizar y combinar la premezcla para formar una primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; añadir carbonato de calcio a la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio de modo que haya una capa de granulación de carbonato de calcio, una capa de la primera mezcla de granulación, y otra capa de carbonato de calcio para formar una segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; y formar comprimidos a partir de una composición que comprende la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio. En realizaciones preferidas, una o ambas de las etapas de tamizar y combinar la premezcla y tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio comprende combinar con un Comil. En algunas realizaciones, una o ambas de dichas etapas de tamizar y combinar la premezcla y tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio comprende combinar con un mezclador V. En algunas realizaciones, la etapa de tamizar y combinar la premezcla comprende combinar con un mezclador V, comprende combinar durante aproximadamente 8 minutos. En algunas realizaciones, la etapa de tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio comprende combinar con un mezclador V, comprende combinar durante aproximadamente 50 minutos. En algunas realizaciones, la etapa de formar una premezcla que comprende una capa de carbonato de calcio, una capa de vitamina D/dióxido de silicio y otra capa de carbonato de calcio comprende añadir dos capas de aproximadamente 500 kg cada una de carbonato de calcio. En algunas realizaciones, la primera mezcla está en una proporción de masa de 1600:20:7 de carbonato de calcio:vitamina D:dióxido de silicio.

Lo anterior ha señalado de forma bastante amplia las características y ventajas técnicas de la presente invención para que se pueda entender mejor la descripción detallada de la invención que sigue. Las características y ventajas adicionales de la invención se describirán a continuación en el presente documento, que forman el objeto de las reivindicaciones de la invención. Se debe apreciar por los expertos en la técnica que la concepción y la realización específica divulgadas se pueden utilizar fácilmente como base para modificar o diseñar otras estructuras para llevar a cabo los mismos fines de la presente invención. Las características novedosas que se cree que son características de la invención, tanto con respecto a su organización como al procedimiento de funcionamiento, junto con otros objetos y ventajas se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción cuando se considere junto con las figuras adjuntas. Sin embargo, se ha de entender expresamente que cada una de las figuras se proporciona sólo para el propósito de ilustración y descripción y no deben interpretarse como una definición de los límites de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

Para una comprensión más completa de la presente invención, ahora se hace referencia a las siguientes descripciones, tomadas junto con los dibujos adjuntos, en los que:

- 50 La FIG. 1 es un diagrama de flujo de bloques del procedimiento estándar (ensayo 1) para comprimidos de carbonato de calcio/vitamina D.
- La FIG. 2 ilustra el perfil de tamaño de partícula para carbonato de calcio y vitamina D para el procedimiento estándar.
- La FIG. 3 es un diagrama de flujo de bloques del procedimiento modificado.
- 55 La FIG. 4 ilustra el perfil de tamaño de partícula para carbonato de calcio y vitamina D para el procedimiento modificado.
- La FIG. 5. ilustra la recuperación (ensayo de compuesto) para los procedimientos estándar y modificado en función del tiempo de combinación.

La FIG. 6. ilustra la uniformidad en el contenido para los procedimientos estándar y modificado en función del tiempo de combinación.

La FIG. 7 es un diagrama de flujo de bloques para un procedimiento a gran escala del procedimiento modificado.

5 Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, "un" o "uno/una" significa uno o más. A menos que se indique de otro modo, el singular incluye el plural y el plural contiene el singular.

La mejor uniformidad en el contenido teórica se puede calcular en base al número de partículas por escala de examen (en este caso, un comprimido). En general un comprimido farmacéutico sólido tiene > 10.000 partículas por unidad de examen y da como resultado una DER de uniformidad en el contenido real de un 1-2%. La formulación de comprimido de vitamina estándar tiene 150 - 200 gránulos de vitamina por unidad de examen y da como resultado una mejor DER teórica de un 5-7%. En realidad, la uniformidad en el contenido de los comprimidos de vitamina tiene un DER de un 7-15%. Cualquier cosa que incremente el número de partículas de vitamina por gramo mejorará la DER de la uniformidad en el contenido (por ejemplo, retirar las partículas de vitamina más grandes de la premezcla de vitamina, lo que reduce la potencia de premezcla de vitamina, incrementando el ensayo de vitamina por comprimido (por ejemplo, 400 IU a 800 IU)).

Si se granula en húmedo o en seco la vitamina con vehículo como lactosa, maltodextrina, etc. y después se muele la granulación, se puede incrementar el número de partículas de vitamina que después mejora la DER de la uniformidad en el contenido teórica. También se ha encontrado que si la premezcla de vitamina se muele de modo que haya partículas por gramo de premezcla, se puede reducir la DER de uniformidad en el contenido. Adicionalmente, una premezcla de vitamina (UI/gramo) de dosis menor da como resultado un incremento en el número de partículas por gramo y una DER de uniformidad en el contenido menor.

El cálculo teórico asume que el procedimiento de mezcla es perfecto, y que no hay segregación después de que se mezclan los polvos. Se ha encontrado que las premezclas de vitamina tienen una carga estática que inhibe el mezclado. Añadiendo dióxido de silicio, se reduce la carga estática y se promueve la mezcla completa. Adicionalmente, igualando la distribución del tamaño de partícula (DTP) del segundo componente y del polvo de premezcla de vitamina, se puede minimizar el potencial de segregación de una combinación en polvo.

La vitamina D3 puede ser cualquier fuente de vitamina D3, pero tal como se usa en los ejemplos en el presente documento se suministra por BASF como perlas con una potencia de 100 UI/mg o 50 UI/mg. El procedimiento estándar (ensayo 1) para la fabricación a pequeña escala de comprimidos de carbonato de calcio/vitamina D se ilustra en el diagrama de flujo de la FIG. 1. Se mezclan 21,1 g de vitamina D y 1,0 kg de carbonato de calcio y se tamizan a través de una malla US 20. La mezcla resultante se introduce en un mezclador V de 16 qt. (15,1 litros) y se combina durante 2 minutos. Después, la mezcla combinada se divide en cuatro partes iguales y cada parte se mezcla con 2,0 kg de carbonato de calcio. Las partes se combinan y se introducen en un mezclador V. Se varían los tiempos de mezclado y el resultado se indica en el presente documento. Se evalúan cinco tiempos de combinación para determinar la uniformidad del comprimido: 15, 20, 25 y 30 minutos. Los comprimidos se fabrican por compactación y recubrimiento de la combinación resultante.

El segundo componente de las formas de dosificación farmacéutica en el presente documento puede ser un componente nutricional y/o un componente activo farmacéutico con una proporción de tamaño de partícula de al menos 1,4, preferentemente al menos de 1,5, con respecto al tamaño de partícula de la vitamina D3. Estos componentes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio o citrato maleato de calcio.

Se realizan análisis del tamaño de partícula para determinar la granulación del segundo componente, incluyendo, pero sin limitarse a, carbonato de calcio, fosfato de calcio y citrato maleato de calcio, y para la vitamina D. Se someten a pruebas de cien gramos en un aparato Ro-Tap. El material se tamiza a través de tamices de malla 40, 70, 80, 100, 120, 140 y 200 US. A continuación se proporcionan los datos en forma de tabla y de forma gráfica en la FIG. 2. Una medida de la distribución del tamaño de partícula es el tamaño de partícula medio de una muestra de polvo. Otra medida preferidos de la distribución del tamaño de partícula es el tamaño de partícula medio, designado como D_{50} . Otra medida preferida de la distribución del tamaño de partícula es el tamaño para el menor 16% (D_{16}) y 20% (D_{20}) de la distribución del tamaño de partícula.

50

ES 2 393 158 T3

Tabla 1. Ensayo 1, análisis del tamaño de partícula de carbonato de calcio.

| GRANULACIÓN DE CARBONATO DE CALCIO | | | | | |
|------------------------------------|-------------|-----------------|--------------|-----------|------------|
| Tamaño de muestra: 100 g | | | | | |
| Malla US | Micrómetros | Peso bruto | Peso de tara | Peso neto | Porcentaje |
| | | (g) | (g) | (g) | retenido |
| 40 | 425 | 394,88 | 355,96 | 38,92 | 38,904 |
| 70 | 212 | 374,06 | 350,47 | 23,59 | 23,581 |
| 80 | 177 | 409,36 | 399,77 | 9,59 | 9,586 |
| 100 | 150 | 362,44 | 354,92 | 7,52 | 7,517 |
| 120 | 125 | 363,14 | 346,63 | 16,51 | 16,503 |
| 140 | 106 | 310,17 | 306,45 | 3,72 | 3,719 |
| 200 | 75 | 337,57 | 337,39 | 0,18 | 0,180 |
| Partículas finas | | 378,77 | 378,76 | 0,01 | 0,010 |
| | | | Total | 100,04 | 100 |
| D ₅₀ | | 306 micrómetros | | | |

Tabla 2. Ensayo 1, análisis del tamaño de partícula de vitamina D.

| ANÁLISIS DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA - VITAMINA D | | | | | |
|---|-------------|-----------------|------------------|---------------|---------------------|
| Tamaño de muestra: 100 g | | | | | |
| Malla US | Micrómetros | Peso bruto (g) | Peso de tara (g) | Peso neto (g) | Porcentaje retenido |
| 40 | 425 | 356,28 | 355,79 | 0,49 | 0,489 |
| 70 | 212 | 387,09 | 350,28 | 36,81 | 36,733 |
| 80 | 177 | 434,15 | 398,89 | 35,26 | 35,186 |
| 100 | 150 | 370,72 | 353,75 | 16,97 | 16,934 |
| 120 | 125 | 354,19 | 345,53 | 8,66 | 8,642 |
| 140 | 106 | 307,27 | 305,45 | 1,82 | 1,816 |
| 200 | 75 | 337,15 | 336,96 | 0,19 | 0,190 |
| Partículas finas | | 378,74 | 378,73 | 0,01 | 0,010 |
| | | | Total | 100,21 | 100 |
| D ₅₀ | | 199 micrómetros | | | |

- 5 La proporción de D₅₀ (306 micrómetros) de carbonato de calcio y D₅₀ (199 micrómetros) de vitamina D es de 1,54. Se han realizado estudios de uniformidad de la combinación con comprimidos fabricados en una sobredosificación de un 20% de vitamina D y tiempos de combinación de 15, 20, 25 y 30 minutos.

ES 2 393 158 T3

Tabla 3. Uniformidad de la combinación para un 20% de sobredosificación; tiempo de combinación de 15 minutos; peso objetivo de 1,423 g.

| | % declarado en la etiqueta | Peso (g) | % en peso | Ensayo ajustado en peso |
|----------|----------------------------|----------|-----------|-------------------------|
| | 106 | 1,4422 | 101,3 | 104,6 |
| | 112 | 1,445 | 101,5 | 110,3 |
| | 111 | 1,4373 | 101,0 | 109,9 |
| | 105 | 1,4338 | 100,8 | 104,2 |
| | 112 | 1,4316 | 100,6 | 111,3 |
| | 113 | 1,4342 | 100,8 | 112,1 |
| | 105 | 1,4345 | 100,8 | 104,2 |
| | 104 | 1,4303 | 100,5 | 103,5 |
| | 107 | 1,4371 | 101,0 | 106,0 |
| | 107 | 1,4401 | 101,2 | 105,7 |
| PROMEDIO | 108,2 | 1,43661 | | 107,2 |
| DE | 3,43 | 0,00 | | 3,35 |
| DER | 3,17 | 0,33 | | 3,12 |

5 Tabla 4. Uniformidad de la combinación para un 20% de sobredosificación; tiempo de combinación de 20 minutos; peso objetivo de 1,423 g.

| | % declarado en la etiqueta | Peso (g) | % en peso | Ensayo ajustado en peso | *DUPLICADO* |
|----------|----------------------------|----------|-----------|-------------------------|-------------|
| | 121 | 1,4372 | 101,0 | 119,8 | 108 |
| | 113 | 1,4142 | 99,4 | 113,7 | 133 |
| | 110 | 1,4174 | 99,6 | 110,4 | 111 |
| | 116 | 1,4353 | 100,9 | 115,0 | 124 |
| | 123 | 1,437 | 101,0 | 121,8 | 138 |
| | 136 | 1,4235 | 100,0 | 136,0 | 102 |
| | 112 | 1,4163 | 99,5 | 112,5 | 121 |
| | 127 | 1,4221 | 99,9 | 127,1 | 107 |
| | 134 | 1,4318 | 100,6 | 133,2 | 105 |
| | 129 | 1,4262 | 100,2 | 128,7 | 116 |
| PROMEDIO | 122,1 | 1,4261 | | 121,8 | 116,5 |
| DE | 9,29 | 0,01 | | 9,04 | 12,23 |
| DER | 7,61 | 0,62 | | 7,42 | 10,50 |

* Análisis por duplicado realizado para verificar los resultados

Tabla 5. Uniformidad de la combinación para un 20% de sobredosificación; tiempo de combinación de 25 minutos; peso objetivo de 1,423 g.

| | % declarado en la etiqueta | Peso (g) | % en peso | Ensayo ajustado en peso |
|----------|----------------------------|----------|-----------|-------------------------|
| | 108 | 1,4377 | 101,0 | 106,9 |
| | 132 | 1,4308 | 100,5 | 131,3 |
| | 116 | 1,4375 | 101,0 | 114,8 |
| | 103 | 1,4368 | 101,0 | 102,0 |
| | 98 | 1,4308 | 100,5 | 97,5 |
| | 106 | 1,4339 | 100,8 | 105,2 |
| | 99 | 1,4311 | 100,6 | 98,4 |
| | 109 | 1,4338 | 100,8 | 108,2 |
| | 94 | 1,4318 | 100,6 | 93,4 |
| | 105 | 1,4367 | 101,0 | 104,0 |
| PROMEDIO | 107,0 | 1,43409 | | 106,2 |
| DE | 10,78 | 0,00 | | 10,70 |
| DER | 10,08 | 0,20 | | 10,08 |

Tabla 6. Uniformidad de la combinación para un 20% de sobredosificación; tiempo de combinación de 30 minutos; peso objetivo de 1,423 g.

| | % declarado en la etiqueta | Peso (g) | % en peso | Ensayo ajustado en peso |
|----------|----------------------------|----------|-----------|-------------------------|
| | 116 | 1,4331 | 100,7 | 115,2 |
| | 107 | 1,4294 | 100,4 | 106,5 |
| | 118 | 1,4328 | 100,7 | 117,2 |
| | 112 | 1,4378 | 101,0 | 110,8 |
| | 109 | 1,4387 | 101,1 | 107,8 |
| | 121 | 1,4376 | 101,0 | 119,8 |
| | 116 | 1,4303 | 100,5 | 115,4 |
| | 123 | 1,4344 | 100,8 | 122,0 |
| | 107 | 1,4311 | 100,6 | 106,4 |
| | 122 | 1,4364 | 100,9 | 120,9 |
| PROMEDIO | 115,1 | 1,43416 | | 114,2 |
| DE | 6,08 | 0,00 | | 5,96 |
| DER | 5,28 | 0,23 | | 5,22 |

- 5 Siguiendo este procedimiento estándar, baja se puede producir una recuperación baja de vitamina D y la variabilidad puede ser alta ya que la vitamina D tiene afinidad por los materiales plásticos tales como las bolsas de plástico que se pueden usar en la fabricación. Se usa un procedimiento de fabricación modificado (ensayo 2) para mejorar la recuperación y la uniformidad en el contenido de los comprimidos de vitamina D/carbonato de calcio. El procedimiento modificado para la fabricación a pequeña escala de comprimidos de carbonato de calcio/vitamina D se ilustra en el diagrama de flujo de la FIG. 3. En el proceso modificado, se realiza una premezcla de vitamina D (25,1 g) y dióxido de silicio (8.8 g) y esto se añade a 1,0 kg de granulación de carbonato de calcio. El dióxido de silicio se añade en un intento de minimizar o eliminar la interacción electrostática de la vitamina D con las superficies con las que entra en contacto en el procedimiento de fabricación de comprimidos de vitamina D. Después, se mezcla la mezcla y se criba a través de una malla US 20. La mezcla resultante se introduce en un mezclador V e 16 qt. (15,1
- 10

ES 2 393 158 T3

litros) y se combina durante 2 minutos. Después, la mezcla combinada se divide en cuatro partes iguales y cada parte se mezcla con 2,0 kg de carbonato de calcio. Las partes se combinan y se introducen en un mezclador V. Se varían los tiempos de mezclado y los resultados se indican en el presente documento. La vitamina D a un 20% de sobredosificación y los mismos tiempos de combinación se evalúan para determinar la uniformidad del comprimido: 15, 20, 25 y 30 minutos. Los comprimidos se fabrican por compactación y recubrimiento de la combinación resultante.

La coincidencia entre los valores de D_{50} es preferentemente de aproximadamente un $\pm 40\%$, más preferentemente de aproximadamente un $\pm 25\%$, y lo más preferentemente de aproximadamente un $\pm 15\%$ para lograr una uniformidad en el contenido buena. Si uno de los componentes, por ejemplo, el carbonato de calcio tiene un D_{50} de 200 micrómetros, entonces el componente de vitamina D debería tener un D_{50} de 120-280 micrómetros, más preferentemente 150-250 micrómetros, y lo más preferentemente 170-230 micrómetros.

El perfil de tamaño de partícula del carbonato de calcio se modifica para que coincida más estrechamente con el perfil del tamaño de partícula de la vitamina D moliendo y tamizando de forma apropiada. Los datos del tamaño de partícula se proporcionan a continuación, y se proporcionan en forma gráfica en la FIG. 4 para carbonato de calcio y vitamina D.

Tabla 7. Ensayo 2, análisis del tamaño de partícula de carbonato de calcio.

| ANÁLISIS DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA - CARBONATO DE CALCIO | | | | | |
|--|-------------|-----------------|-------|------|---------------------|
| Tamaño de muestra: 100 g | | | | | |
| Malla US | Micrómetros | Bruto | Tara | Neto | Porcentaje retenido |
| 40 | 425 | 419,3 | 385,5 | 33,8 | 33,868 |
| 70 | 212 | 372 | 350,3 | 21,7 | 21,743 |
| 80 | 177 | 404,7 | 398,9 | 5,8 | 5,812 |
| 100 | 150 | 358,9 | 353,6 | 5,3 | 5,311 |
| 120 | 125 | 356 | 345,4 | 10,6 | 10,621 |
| 140 | 106 | 307,9 | 305,3 | 2,6 | 2,605 |
| 200 | 75 | 345,7 | 336,9 | 8,8 | 8,818 |
| Partículas finas | | 389,9 | 378,7 | 11,2 | 11,222 |
| | | | Total | 99,8 | 100 |
| D_{50} | | 254 micrómetros | | | |

Tabla 8. Ensayo 2, análisis del tamaño de partícula de vitamina D.

| ANÁLISIS DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA - VITAMINA D | | | | | |
|---|-------------|-------|-------|------|---------------------|
| Tamaño de muestra: 25,6 g | | | | | |
| Malla US | Micrómetros | Bruto | Tara | Neto | Porcentaje retenido |
| 40 | 425 | 385,5 | 385,4 | 0,1 | 0,392 |
| 70 | 212 | 358,7 | 350,3 | 8,4 | 32,941 |
| 80 | 177 | 406,9 | 399 | 7,9 | 30,980 |
| 100 | 150 | 359,1 | 353,8 | 5,3 | 20,784 |
| 120 | 125 | 348,5 | 345,6 | 2,9 | 11,373 |
| 140 | 106 | 306 | 305,3 | 0,7 | 2,745 |
| 170 | 90 | 0 | 0 | 0 | 0,000 |
| 200 | 75 | 337,1 | 337 | 0,1 | 0,392 |

(continuación)

| ANÁLISIS DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA - VITAMINA D | | | | | |
|---|-------------|-----------------|-------|------|---------------------|
| Tamaño de muestra: 25,6 g | | | | | |
| Malla US | Micrómetros | Bruto | Tara | Neto | Porcentaje retenido |
| 230 | 63 | 0 | 0 | 0 | 0,000 |
| 270 | 53 | 0 | 0 | 0 | 0,000 |
| 400 | 38 | 0 | 0 | 0 | 0,000 |
| Partículas finas | | 378,7 | 378,6 | 0,1 | 0,392 |
| | | | Total | 25,5 | 100 |
| D ₅₀ | | 193 micrómetros | | | |

En los procedimientos modificados, la granulación de carbonato de calcio se muele y se tamiza de forma que dé una distribución del tamaño de partícula que coincida más estrechamente con la distribución del tamaño de partícula de la vitamina D. Esto se puede observar comparando la FIG. 2 (ensayo 1) y la FIG. 4 (ensayo 2). Los perfiles del tamaño de partícula de carbonato de calcio y vitamina D coinciden más estrechamente entre sí en el procedimiento modificado. La proporción de D₅₀ (254 micrómetros) de carbonato de calcio y D₅₀ (193 micrómetros) de vitamina D es ahora de 1,32.

La mejora en la recuperación para el procedimiento modificado se puede observar en la FIG. 5, que representa gráficamente la recuperación en % declarado en la etiqueta frente al tiempo de combinación para tiempos de combinación de 15, 20, 25 y 30 minutos tanto para el ensayo 1 como el ensayo 2. Aunque los resultados siguen siendo menores que el objetivo, son más consistentes y más próximos al objetivo que los observados en el procedimiento estándar.

Se observa una mejora similar para la uniformidad en el contenido. La FIG. 6 ilustra la mejora de la uniformidad en el contenido obtenida con el procedimiento modificado (ensayo 2) en función del tiempo de combinación para tiempos de combinación de 15, 20, 25 y 30 minutos en comparación con el procedimiento estándar (ensayo 1). Los datos correspondientes se dan en la tabla 10 a continuación:

Tabla 9. Uniformidad en el contenido del procedimiento modificado (ensayo 2).

| Tiempo | Ensayo | % DER | R.E. |
|--------|--------|-------|------|
| 15 | 115,4 | 3,34 | 120 |
| 20 | 109,0 | 3,90 | 120 |
| 25 | 114,2 | 3,70 | 120 |
| 30 | 115,1 | 4,64 | 120 |

Se desarrolla un procedimiento a gran escala de fabricación de comprimidos de carbonato de calcio/vitamina D formando una premezcla que comprende una capa de carbonato de calcio, una capa de vitamina D/dióxido de silicio, y otra capa de carbonato de calcio; tamizando y combinando la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en un mezclador V de 60 pies cúbicos (1,70 metros cúbicos) para formar una primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; añadiendo una granulación de carbonato de calcio a dicha premezcla de modo que haya una capa de granulación de carbonato de calcio, una capa de la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio, y otra capa de granulación de carbonato de calcio para formar una segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; tamizando y combinando la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en un mezclador V; y, formando comprimidos de una composición que comprende la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio. La primera mezcla está en una proporción de masa de aproximadamente 1600:20:7 de carbonato de calcio:vitamina D:dióxido de silicio. La etapa de tamizar comprende tamizar a través de un Comil. La etapa de combinar la primera mezcla en un mezclador V de 60 pies cúbicos (1,70 metros cúbicos) comprende combinar durante aproximadamente 8 minutos. La etapa de añadir granulación de carbonato de calcio a la primera mezcla puede comprender añadir dos capas de aproximadamente 500 kg cada una de granulación de carbonato de calcio. Este diagrama de flujo del procedimiento se da en la FIG. 7.

El procedimiento a gran escala de usa además la etapa de moler y tamizar la granulación de carbonato de calcio para producir granulaciones de carbonato de calcio y vitamina D que tengan características de tamaño de partícula deseadas. La molienda y el tamizado del carbonato de calcio dejan una cola del tamaño de partícula pequeña para

la distribución. En otras palabras, genera algunas partículas finas que extienden la distribución hacia tamaños de partícula más pequeños. Esto se describe mejor en términos de la distribución real de los tamaños de partícula del carbonato de calcio en el extremo inferior de los tamaños de partícula.

- 5 Los datos en la tabla 10 informan de la distribución del tamaño de partícula por segmentos. Se destaca el ejemplo de ensayo comparativo frente a los cuatro ejemplos de ensayo de la invención. Se puede observar en el extremo inferior (por ejemplo, D_{16} y D_{20}), en el que el triturado reduce el tamaño de partícula de ese segmento. Así, por ejemplo, en el ensayo comparativo un 20% de las partículas tienen un tamaño de partícula por debajo de 149 micrómetros mientras que para los ensayos de la invención, el D_{20} es de 92-106 micrómetros. Una granulación de carbonato de calcio preferida es una que tiene una producción característica de partículas finas, o un incremento en las partículas pequeñas. Preferentemente, el carbonato de calcio tendría un valor de D_{20} por debajo de 110 micrómetros y/o un valor de D_{16} por debajo de 95 micrómetros.

Tabla 10. Distribución del tamaño de partícula por segmentos.

| | Ejemplo comparativo | Ejemplo de la invención | | | Ejemplo de la invención | Ejemplo de la invención | Ejemplo de la invención |
|------|----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Ensayo 1 | Ensayo 2 | Vit D 1 | Vit D 2 | Gran 1 | Gran 2 | Gran 3 |
| D 10 | 134 | n/a | 148 | 139 | n/a | n/a | n/a |
| D 16 | 143 | 90.5 | 158 | 151 | 80,4 | 86 | 77,3 |
| D 20 | 149 | 106 | 164 | 156 | 94,7 | 105 | 92,1 |
| D 30 | 184 | 142 | 179 | 169 | 143 | 170 | 143 |
| D 40 | 228 | 185 | 189 | 182 | 237 | 259 | 208 |
| D 45 | 264 | 216 | 194 | 187 | 290 | 312 | 246 |
| D 50 | 306 | 254 | 199 | 192 | 349 | 376 | 297 |
| D 60 | 412 | 349 | 209 | 204 | 464 | 476 | 362 |
| D 70 | n/a | n/a | 243 | 228 | 565 | 568 | 515 |
| D 80 | n/a | n/a | 294 | 281 | 689 | 679 | 631 |
| D 84 | n/a | n/a | 317 | 306 | 746 | 729 | 685 |
| D 90 | n/a | n/a | 355 | 347 | 840 | 811 | 774 |

Las combinaciones resultantes se evalúan para determinar la uniformidad en el contenido y los resultados se dan en la tabla 11.

- 15 Tabla 11. Uniformidad en el contenido para el procedimiento modificado a gran escala.

| Potencia de vitamina D | Vitamina declarada en la etiqueta por comprimido | Sobredosificación de Vitamina D | Número de lote | % DER |
|-------------------------------|---|--|-----------------------|--------------|
| 100.000 UI/g | 400 UI | 10% | 423720 | 5,8 |
| 100.000 UI/g | 400 UI | 10% | 424134 | 5,3 |
| 100.000 UI/g | 400 UI | 10% | 424135 | 5,3 |
| 100.000 UI/g | 400 UI | 10% | 424136 | 7,6 |
| 100.000 UI/g | 400 UI | 20% | 424137 | 5,5 |
| 100.000 UI/g | 400 UI | 20% | 424138 | 3,5 |
| 100.000 UI/g | 400 UI | 20% | 424139 | 5,1 |
| 50.000 UI/g | 400 UI | 0% | 428154 | 3,9 |
| 50.000 UI/g | 400 UI | 0% | 428155 | 1,9 |

(continuación)

| Potencia de vitamina D | Vitamina declarada en la etiqueta por comprimido | Sobredosificación de Vitamina D | Número de lote | % DER |
|------------------------|--|---------------------------------|----------------|-------|
| 50.000 UI/g | 400 UI | 0% | 428156 | 3,7 |
| 50.000 UI/g | 400 UI | 10% | 428157 | 2,7 |
| 50.000 UI/g | 400 UI | 10% | 428158 | 4,1 |
| 50.000 UI/g | 400 UI | 10% | 428159 | 3,9 |
| 50.000 UI/g | 800 UI | 0% | 428142 | 2,5 |
| 50.000 UI/g | 800 UI | 0% | 428143 | 2,8 |
| 50.000 UI/g | 800 U | 0% | 428144 | 4,1 |
| 50.000 UI/g | 800 UI | 10% | 428145 | 2,8 |
| 50.000U UI/g | 800 UI | 10% | 428146 | 3,8 |
| 50.000 UI/g | 800 IV | 10% | 428147 | 3,2 |

5 Se sospecha que la combinación de 1) la adición de dióxido de silicio en la formulación y 2) la coincidencia de los perfiles de tamaño de partícula de la granulación de vitamina D y la granulación de carbonato de calcio da como resultado una mejora en la recuperación y la uniformidad en el contenido de vitamina D en comprimidos. Esto es importante tanto desde una perspectiva de calidad como reguladora, ya que los productos alimenticios, tales como las vitaminas, cuando se envasan con productos farmacéuticos, deben cumplir todas las especificaciones farmacéuticas, incluyendo pero sin limitarse a aquellas para el ensayo de compuestos y la uniformidad en la dosis.

10 Además, no se pretende que el alcance de la presente solicitud se limite a las realizaciones particulares del procesado, máquina, fabricación, composición de material, medios, procedimientos y etapas descritos en la memoria descriptiva. Como apreciará fácilmente un experto en la técnica a partir de la divulgación de la presente invención, los procesos, máquinas, fabricación, composiciones de material, medios, procedimientos, o etapas, que ya existen o los desarrollados posteriormente que realizan sustancialmente la misma función o logran sustancialmente el mismo resultado que las correspondientes realizaciones descritas en el presente documento se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención. En consecuencia, se pretende que las reivindicaciones adjuntas incluyan dentro de su

15 alcance dichos procesos, máquinas, fabricación, composiciones de material, medios, procedimientos o etapas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de comprimidos de carbonato de calcio/vitamina D **caracterizado por:**
 - formar una premezcla que comprende a mezcla de granulación de vitamina D y dióxido de silicio;
 - añadir una granulación de carbonato de calcio a dicha premezcla para formar una primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio;
 - mezclar y tamizar la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio;
 - combinar la primera de mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en un mezclador V,
 - dividir la primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en cuatro partes iguales y añadir carbonato de calcio a cada parte para formar una segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio;
 - combinar la segunda de mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio en un mezclador V; y
 - formar comprimidos a partir de una composición que comprende la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha premezcla de vitamina D y dióxido de silicio está en una proporción de masa de 25:9 de vitamina D : dióxido de silicio.
3. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha etapa de mezclar y tamizar comprende tamizar a través de un tamiz de malla US 20.
4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, adicionalmente caracterizado por la etapa de moler y tamizar dicha granulación de carbonato de calcio y dicha granulación de vitamina D para producir granulaciones de carbonato de calcio y vitamina D que tengan tamaños de partícula medio dentro de un $\pm 40\%$ entre sí.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la primera mezcla está en una proporción de masa de 1000 : 25 : 9 de carbonato de calcio : vitamina D : dióxido de silicio.
6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que los tamaños de partícula medios de las granulaciones de carbonato de calcio y vitamina D están más preferentemente dentro de un $\pm 25\%$ entre sí, en el que, preferentemente, los tamaños de partícula medios de las granulaciones de carbonato de calcio y vitamina D están dentro de un $\pm 15\%$ entre sí.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación de carbonato de calcio para tener un valor de D_{20} menor de 110 micrómetros; en el que, preferentemente, el procedimiento comprende además la etapa de moler y tamizar la granulación de carbonato de calcio para tener un valor de D_{16} menor de 95 micrómetros.
8. Un procedimiento de fabricación de comprimidos de carbonato de calcio/vitamina D que comprende:
 - formar una premezcla que comprende una capa de carbonato de calcio, una capa de vitamina D/dióxido de silicio y otra capa de carbonato de calcio;
 - tamizar y mezclar la premezcla para formar una primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio;
 - añadir carbonato de calcio a dicha primera mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio de modo que haya una capa de granulación de carbonato de calcio, una capa de dicha primera mezcla de granulación, y otra capa de carbonato de calcio, para formar una segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio;
 - tamizar y mezclar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio; y,
 - formar comprimidos a partir de una composición que comprende la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que dicha primera mezcla está en una proporción de masa de 1600: 20 : 7 de carbonato de calcio : vitamina D : dióxido de silicio.
10. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que una o ambas de las etapas de tamizar y combinar la premezcla y tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio comprende combinar con un Comil.

11. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que una o ambas de las etapas de tamizar y combinar la premezcla y tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio comprende combinar con un mezclador V.
- 5 12. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa de tamizar y combinar la premezcla comprende combinar con un mezclador V durante 8 minutos.
13. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa de tamizar y combinar la segunda mezcla de granulación de vitamina D/carbonato de calcio comprende combinar con un mezclador V durante 50 minutos.
- 10 14. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa de formar una premezcla que comprende una capa de carbonato de calcio, una capa de vitamina D/dióxido de silicio, y otra capa de carbonato de calcio comprende añadir dos capas de 500 kg cada una de carbonato de calcio.

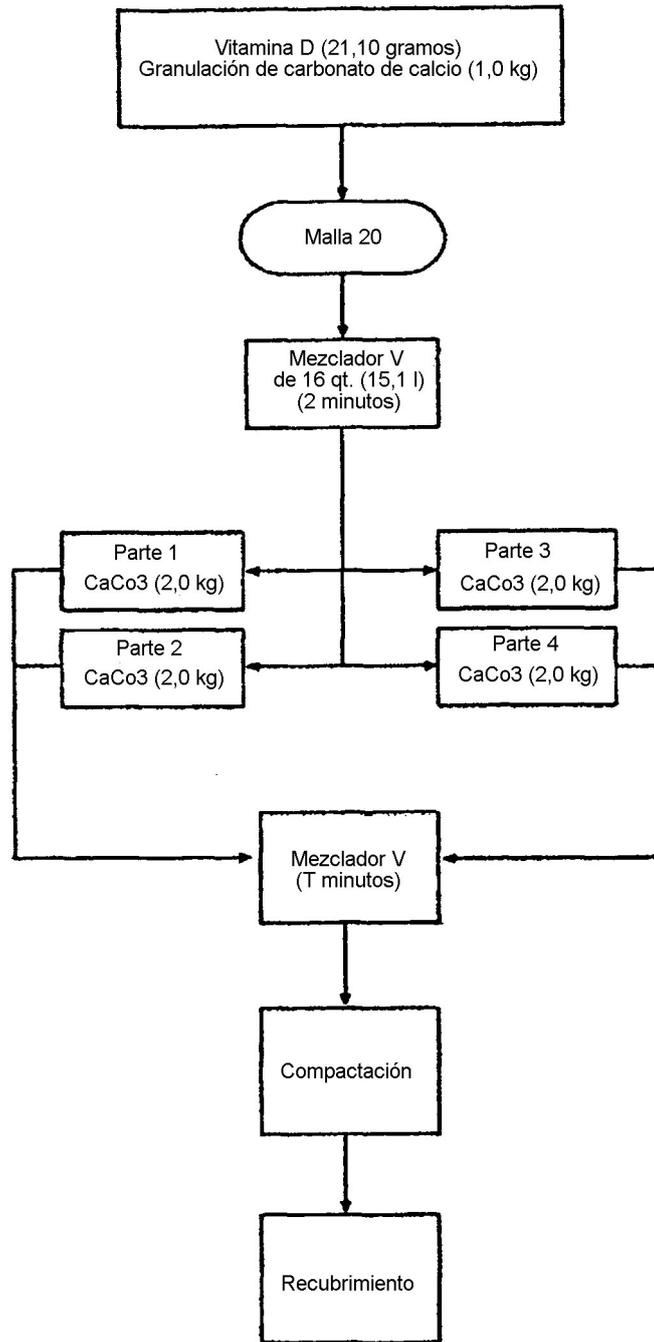


FIG. 1

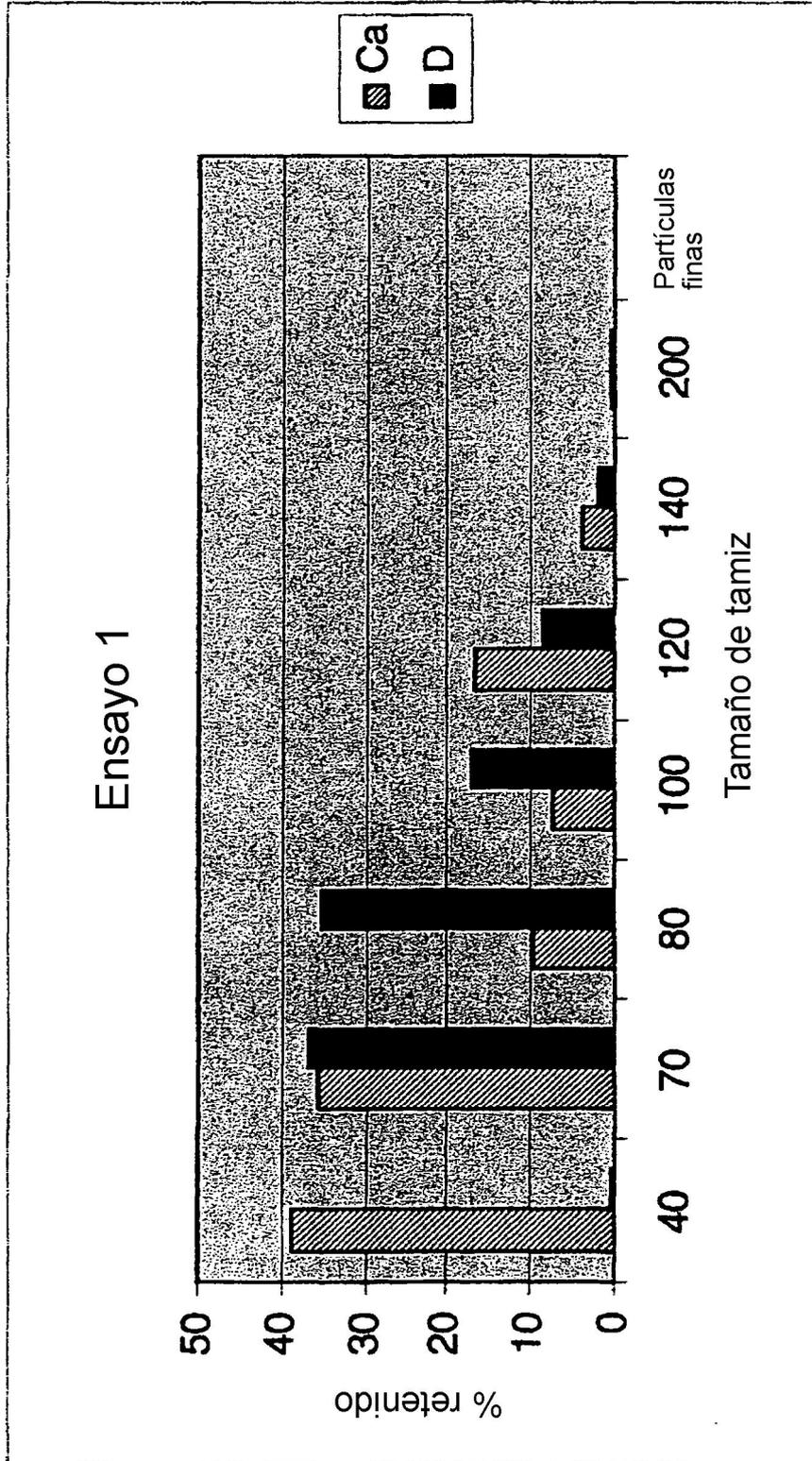


FIG. 2

Producto: Calcio 500 mg
d/ D 400 UI Comprimidos

Ensayo 2

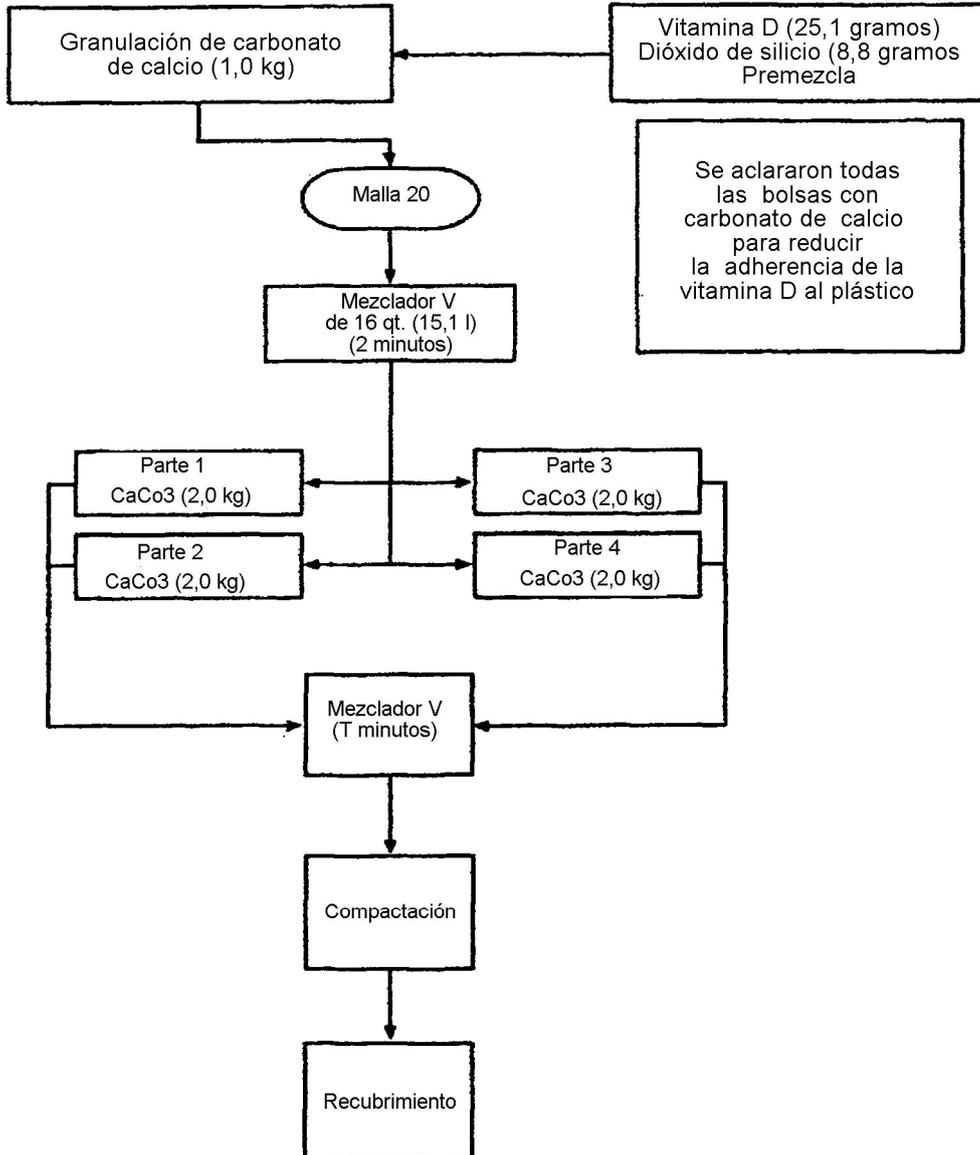


FIG. 3

FIG. 3

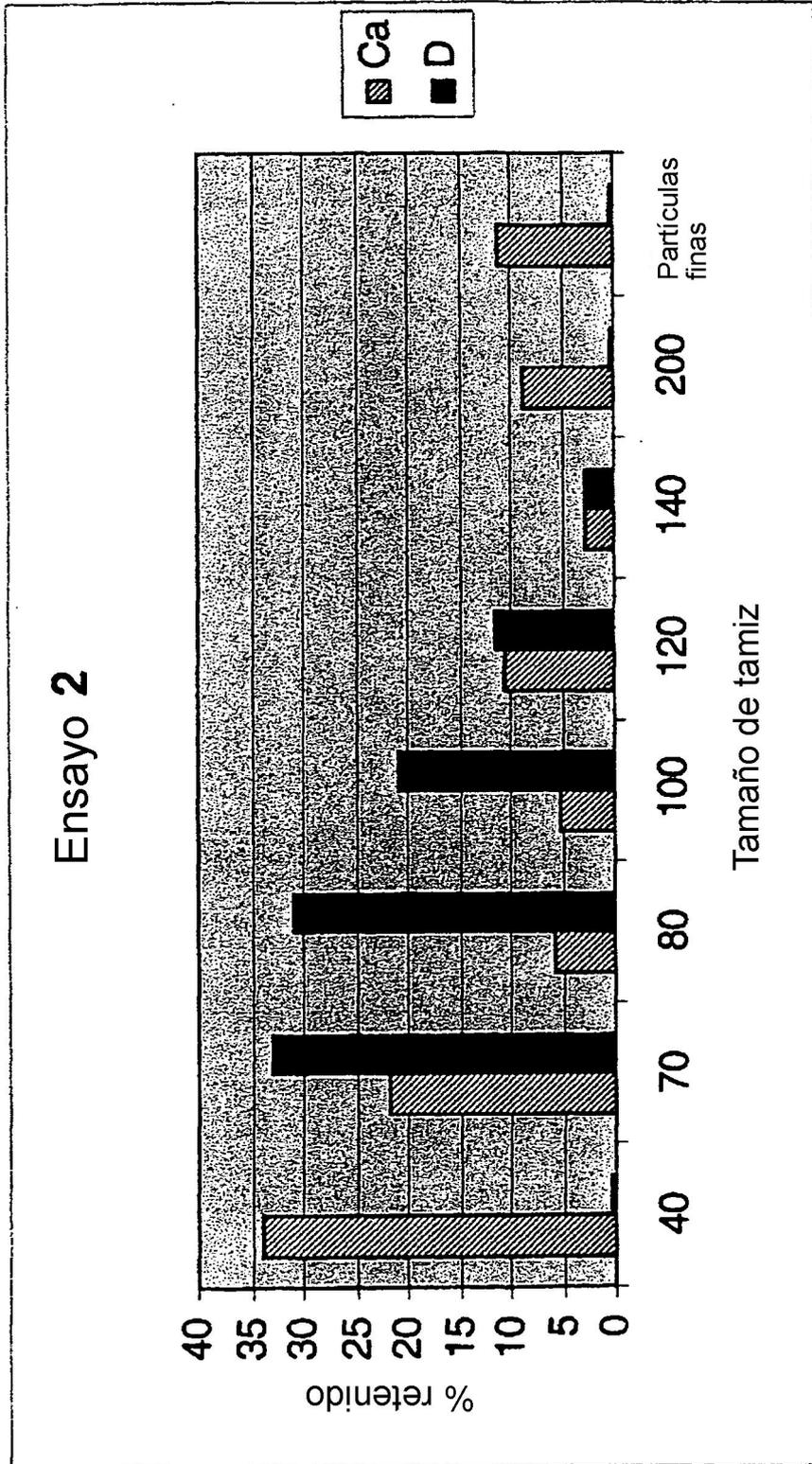


FIG. 4

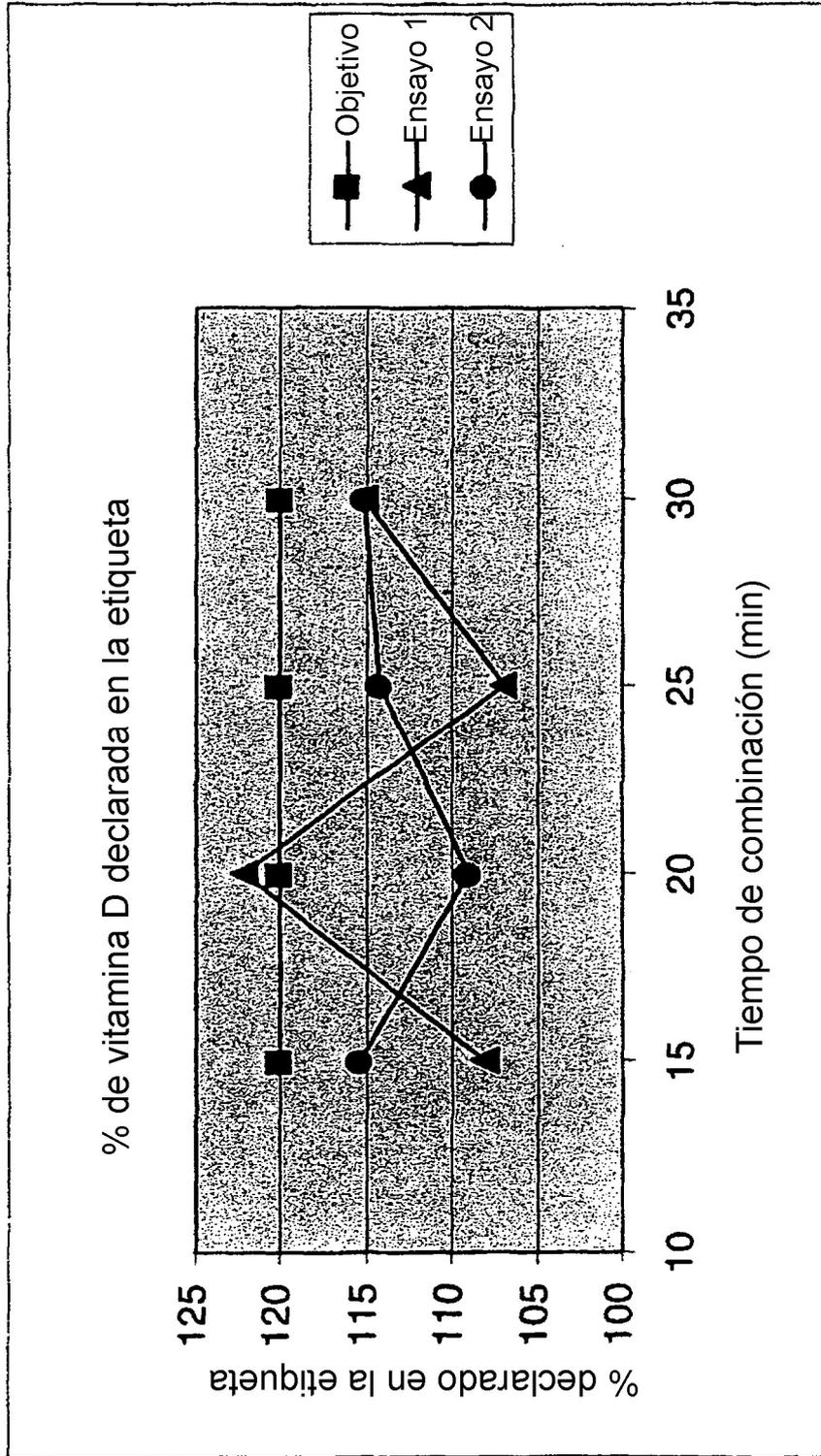


FIG. 5

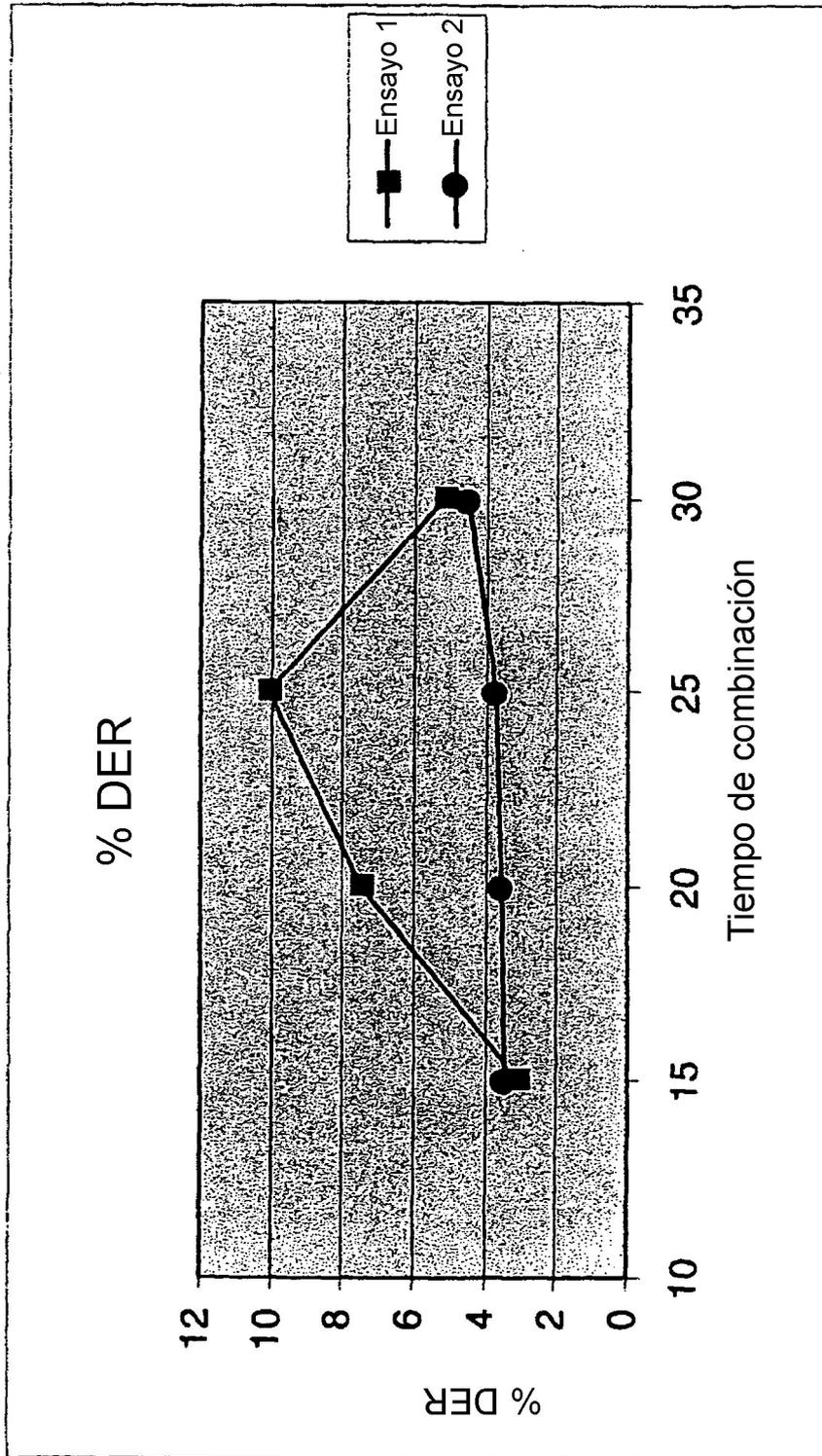


FIG. 6

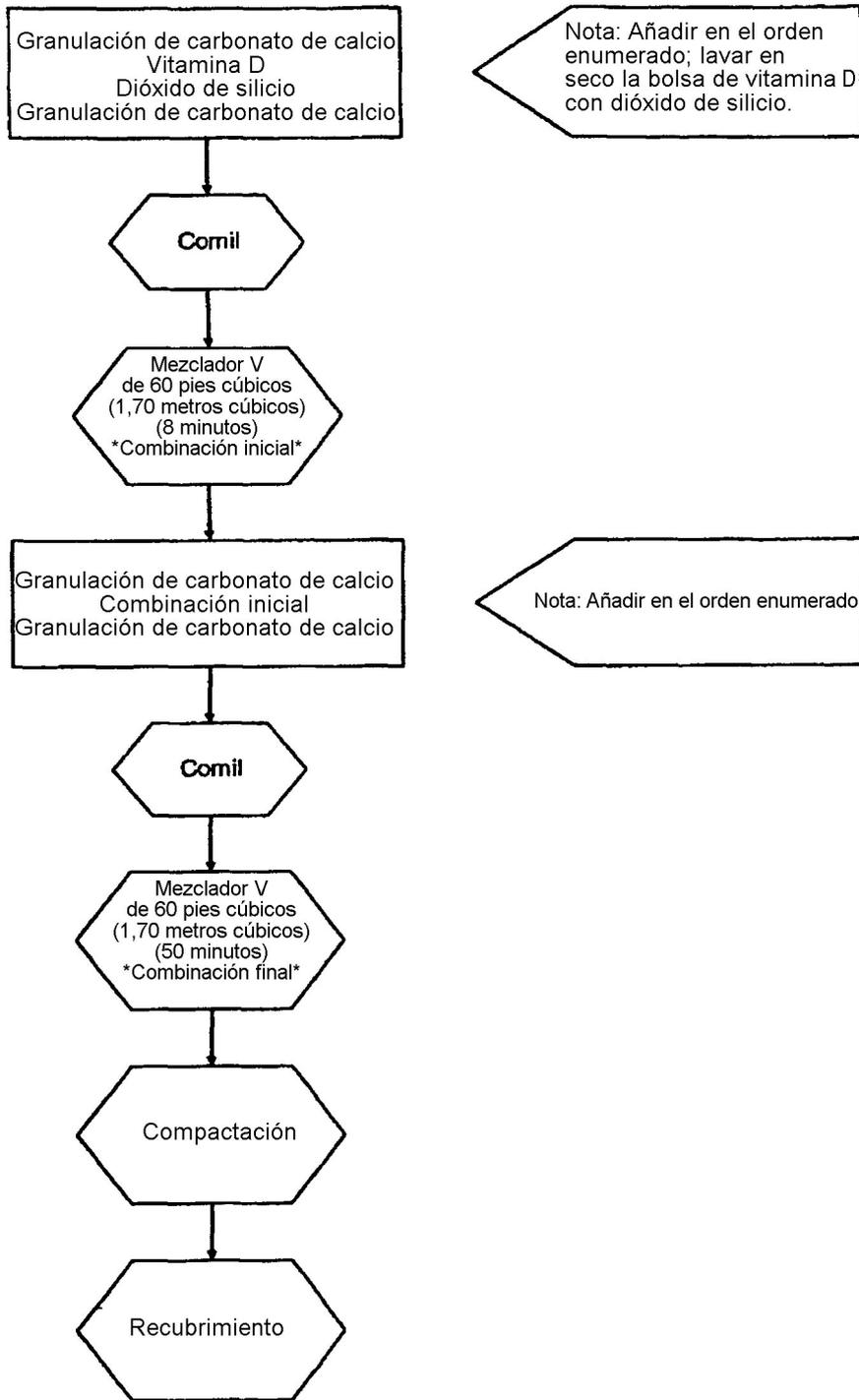


FIG. 7