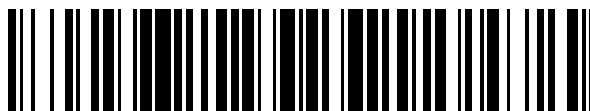


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 456**

51 Int. Cl.:

A61K 31/592 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2005 E 05807929 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **26.09.2007 EP 1837019**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas bucodispersables**

30 Prioridad:

25.10.2004 ES 200402560

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

31.01.2013

73 Titular/es:

**ITF RESEARCH PHARMA, S.L.U. (100.0%)
c/ San Rafael, 3 (Pl. Alcobendas)
28108 Alcobendas Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**ACEBRÓN FERNÁNDEZ, ÁLVARO;
BLANCO LOUSAME, DOLORES y
GASCÓ GUERRERO, CÁNDIDA**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 394 456 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

Composiciones farmacéuticas bucodispersables

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales, en forma de comprimidos bucodispersables, que contienen calcio y, opcionalmente, vitamina D y/o flúor junto a excipientes farmacéuticamente aceptables, útiles para el tratamiento o la prevención de osteoporosis u otras enfermedades caracterizadas por la pérdida de masa ósea.

10 **Estado de la técnica**

El esqueleto cumple funciones en el soporte y protección de los órganos blandos así como en la homeostasis mineral y ácido-base. Para desempeñar tales funciones, el hueso posee una compleja organización anatómo-funcional.

15 En la composición ósea se distingue una sólida matriz orgánica (osteóide) formada por colágeno tipo I, fortalecida con el depósito de sales minerales de calcio, magnesio, fosfato, carbonato, citrato, cloro y flúor. La sal más abundante es la hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) que forma cristales entrelazados con las fibras de colágeno.

20 En el hueso del adulto normal las fibras de colágeno se disponen preferencialmente en capas, formando una estructura laminar. Las laminillas óseas poseen cavidades que albergan células (osteoclastos, osteoblastos y osteocitos) y están conectadas entre sí por los canales de Havers, por donde circulan líquidos intersticiales y sangre.

25 Respecto a su organización estructural, se reconocen dos tipos de hueso: el cortical, compacto y con gruesas capas de osteóide calcificado, y el trabecular, menos denso y con numerosas espículas óseas.

30 La formación ósea comienza en el útero materno y continúa durante la infancia y la adolescencia hasta la madurez esquelética. Durante la vida restante, el hueso no es un elemento estático sino que es un tejido muy activo que se va renovando constantemente a través de un mecanismo de remodelación. Este mecanismo consiste en la destrucción de pequeñas cantidades de hueso realizada por los osteoclastos (resorción ósea) seguida del reemplazo de éstas por los osteoblastos (formación ósea). Esta actividad está regulada tanto por factores sistémicos (hormona paratiroidea, calcitonina, vitamina D) como locales (citoquinas, factores de crecimiento y péptidos), y se ve afectada por fármacos, hábitos y diversas patologías.

35 La osteoporosis es la alteración más común del esqueleto, en la que se produce una disminución de masa ósea por unidad de volumen respecto a la que se considera normal para una determinada edad, sexo y raza, pero se mantiene la relación entre las fases orgánica y mineral. Esta relación se puede alterar en otras enfermedades óseas metabólicas como la osteomalacia.

40 La osteoporosis puede ser de distintos tipos: primaria, secundaria, idiopática y localizada. La osteoporosis primaria tiene como factores causales la menopausia (Tipo I, caracterizado por la pérdida de hueso trabecular) y el envejecimiento (Tipo II, caracterizado por la pérdida de hueso cortical). La osteoporosis secundaria puede ser causada por distintas enfermedades, ciertos medicamentos o inmovilización prolongada. La osteoporosis idiopática tiene causa desconocida.

45 En condiciones de normalidad, la pérdida ósea producida por la actividad osteoclástica es restaurada por la actividad osteoblástica. Sin embargo, en la osteoporosis idiopática, se produce un desequilibrio entre formación y resorción, bien por un exceso de actividad de los osteoclastos, bien por una disminución en la actividad de los osteoblastos. En la osteoporosis tipo I predomina la actividad osteoclástica y la pérdida de masa ósea es mayor que en condiciones normales, la actividad osteoblástica es normal pero no es capaz de compensar la pérdida de masa ósea. En la osteoporosis tipo II la actividad osteoclástica es normal pero la osteoblástica está disminuida y tampoco es capaz de compensar la pérdida.

50 El calcio es el mineral predominante en el hueso y normalmente es aportado al organismo a través de la dieta. No obstante, en ciertos casos este aporte no es suficiente y se deben prescribir suplementos de este mineral con el fin de prevenir o tratar la osteoporosis y otras enfermedades caracterizadas por la pérdida de masa ósea.

55 La cantidad de calcio recomendada varía en función de los autores, de la edad de la persona y de la sal administrada. En general, la ingesta recomendada para un adulto se suele situar entre 800 y 1500 mg/día.

60 El término vitamina D hace referencia a un grupo de moléculas con estructura esteroidea que incluyen colecalciferol (vitamina D3), ergocalciferol (vitamina D2), sus metabolitos biológicamente activos (particularmente 1,25-dihidroxicolecalciferol) y sus precursores (provitamina D2 presente en alimentos de origen vegetal, provitamina D3 disponible en alimentos de origen animal).

65 Esta vitamina promueve la absorción intestinal de iones calcio, fosfato y magnesio, contribuye a la regulación del

calcio en plasma al actuar en el proceso de formación y resorción del hueso y estimula la reabsorción de calcio en el riñón. En suma, el efecto crucial de la vitamina D sobre el hueso es proporcionar un balance apropiado de calcio y fósforo para contribuir a la mineralización.

5 La vitamina D es producida en el organismo por acción de los rayos solares sobre los precursores obtenidos de los alimentos. Sin embargo, en situaciones de dietas carenciales y/o escasa exposición a la luz solar, va a ser necesaria la administración de suplementos con vitamina D para prevenir o tratar osteoporosis y otras enfermedades óseas.

10 Todas las formas de vitamina D son liposolubles y se acumulan en el organismo. No se debe administrar en concentraciones suprafisiológicas porque alteran la función renal, neurológica y digestiva. Las cantidades recomendadas de vitamina D oscilan entre 200 y 800 U.I./día, dependiendo de la edad y la situación nutricional de la persona.

15 El flúor está principalmente asociado a tejidos calcificados (huesos y dientes). Es un conocido inductor de la proliferación osteoblástica. Normalmente es aportado al organismo por el agua de consumo y los alimentos pero en ciertos casos puede ser necesario recetar suplementos, siendo fluoruro sódico (FNa) y monofluorofosfato sódico (MFP) las únicas sales clínicamente aceptables.

20 El rango terapéutico óptimo de iones flúor es de 10 a 50 mg/día para un humano adulto. Se recomienda no administrar más de 30 mg de fluoruro/día pues se ha observado que cuando se emplean dosis de 60 mg de FNa/día, se produce la formación de un hueso anormal.

25 La utilización de composiciones que contienen calcio y, opcionalmente, vitamina D y/o flúor, en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis es ampliamente conocida.

En la solicitud de patente WO 99/06051 se describen composiciones farmacéuticas, que contienen calcio en forma de sal, preferiblemente fosfato cálcico, vitamina D y un agente aglutinante elegido entre propilenglicol, polietilenglicol de PM entre 300 y 1500, parafina líquida o aceite de silicona.

30 En el documento WO 96/09036 se describen combinaciones terapéuticas de vitamina D y una sal de calcio, preferiblemente carbonato cálcico, que comprenden además un primer aglutinante en combinación sinérgica con un diluyente, un segundo aglutinante y un lubricante, siendo el diluyente y el segundo aglutinante un edulcorante. El primer aglutinante es seleccionado entre una celulosa, maltodextrina y polivinilpirrolidona, el diluyente es preferiblemente xilitol, el segundo aglutinante es de forma preferida sorbitol y el lubricante es generalmente estearato de magnesio.

En el documento WO 92/19251 se describen suplementos nutricionales que contienen calcio, específicamente en forma de una sal malato-citrato cálcica, vitamina D y opcionalmente un estrógeno.

40 El documento ES-A1-2192136 divulga comprimidos masticables o efervescentes de sales de calcio que contienen diferentes excipientes.

En el documento US 3345265 se describen comprimidos multicapa orales con un núcleo central de sal de calcio y una cubierta exterior de fluoruro, útiles como suplemento nutricional durante el embarazo.

45 Sin embargo, las formulaciones farmacéuticas de calcio disponibles comercialmente hoy día presentan una serie de problemas que hacen que no sean aceptables por todos.

50 Comprimidos y cápsulas son las formas farmacéuticas preferidas para la administración de fármacos porque pueden ser exactamente dosificados, fácilmente fabricados a gran escala y contribuyen a un buen cumplimiento del tratamiento.

Sin embargo, ciertos pacientes tienen dificultad para tragar comprimidos y cápsulas de gelatina dura y, en consecuencia, no toman la medicación tal como se les prescribe.

55 Los comprimidos bucodispersables se pueden definir como formas sólidas que se disgregan o se disuelven instantánea o rápidamente en la cavidad bucal sin necesidad de administrar líquidos formando una solución o suspensión que se puede tragar con facilidad. Se les denomina también comprimidos de rápida fusión (fast-melt), de rápida disolución (quick-dissolving), orodispersables, bucodisgregables, orodisgregables o bucosolubles.

60 Estas formas farmacéuticas son muy útiles en personas que padecen disfagia y, por lo tanto, tienen dificultad para deglutir comprimidos o cápsulas tradicionales, hecho que es especialmente acusado en ancianos y niños. También resultan útiles en personas que no tienen fácil acceso al agua, por ejemplo conductores de vehículos, asistentes a reuniones de larga duración, etc.

65 Los comprimidos bucodispersables pueden ser preparados por distintos procedimientos, principalmente secado por

congelación (liofilización), formación por moldeado y compresión directa.

Los dos primeros procedimientos permiten obtener comprimidos bucodispersables que disgregan en aproximadamente 30 segundos pero tienen baja resistencia física y alta friabilidad. Por otra parte, la compresión directa proporciona comprimidos con menor friabilidad pero que disgregan en mayor tiempo.

Sumario de la invención

Existe por tanto la necesidad de disponer de comprimidos que:

- permitan una dosificación eficaz y no tóxica de calcio y, opcionalmente, vitamina D y/o flúor, para el tratamiento de osteoporosis y otras enfermedades relacionadas con la pérdida de masa ósea,

- experimenten rápida disgregación en contacto con la saliva y buena palatabilidad, mejorando la comodidad y el cumplimiento por parte del paciente al mismo tiempo que la eficacia del tratamiento,

- exhiban características farmacotécnicas tales como fluidez adecuada y compresión fácil de sus componentes, al mismo tiempo que friabilidad y dureza adecuadas de la forma farmacéutica final,

- tengan coste competitivo y ventajas comparativas con otras formas farmacéuticas.

En primer lugar, se debe tener en cuenta que preferiblemente se desean obtener comprimidos con un contenido de sal cálcica entre 45% y 90% en peso de la formulación con el propósito de alcanzar la ingesta diaria recomendada de calcio administrando uno o dos comprimidos al día. Pero este agente activo en un elevado porcentaje proporciona una desagradable palatabilidad y limita la cantidad de excipientes que se pueden incorporar a la formulación. Por lo tanto, el sabor y la textura poco aceptables son un problema de difícil solución en este tipo de formulaciones.

Los inventores de la presente invención han encontrado que sorprendentemente la combinación de grandes cantidades de sales cálcicas con excipientes de determinadas características permite obtener comprimidos bucodispersables con un elevado porcentaje de sal cálcica y agradables propiedades organolépticas.

Por otra parte, se debe tener en cuenta que, en general, la eficacia de disgregación está fuertemente afectada por el tamaño y la dureza del comprimido bucodispersable. Propiedades óptimas de disgregación a menudo están asociadas con un tamaño medio o pequeño y/o una baja resistencia física (alta friabilidad y baja dureza).

En consecuencia, una dificultad propia de las formulaciones en forma de comprimidos bucodispersables es obtener adecuados valores de friabilidad y dureza al mismo tiempo que aceptables tiempos de disgregación.

De acuerdo a la Farmacopea Europea 4.1, 2002 el tiempo de disgregación de un comprimido bucodispersable debe ser menor de 3 minutos.

Los inventores de la presente invención han encontrado que sorprendentemente, a pesar de la limitación que representa la cantidad de excipientes que se puede agregar a la composición, el empleo de ciertos excipientes permite obtener, por un método de compresión directa, comprimidos bucodispersables de una sal de calcio y, opcionalmente, vitamina D y/o una sal de flúor, que cumplen con el tiempo de disgregación exigido por farmacopea al mismo tiempo que poseen tamaño, integridad y resistencia mecánica adecuados, lo cual permite que sean transportados sin condiciones de fragilidad. Asimismo, logran obtener comprimidos bucodispersables con adecuadas friabilidad y dureza.

En suma, los excipientes utilizados en la presente invención permiten preparar comprimidos de rápida disgregación en la boca y al mismo tiempo de agradable sabor y textura, lo cual proporciona comodidad y agrado al paciente y, en consecuencia, mejora el cumplimiento del tratamiento.

Asimismo, los comprimidos bucodispersables de la presente invención, al ser obtenidos por compresión directa, tienen menor coste de fabricación que, por ejemplo, las tabletas liofilizadas, pues utilizan equipos de producción y empaquetamiento convencionales, excipientes comúnmente disponibles y un número limitado de pasos.

Al mismo tiempo, presentan claras ventajas respecto a otras formas farmacéuticas. Frente a las formas líquidas, permiten administrar una dosis exacta de principio activo y poseen mejores propiedades de estabilidad química y microbiológica. Frente a las formas orales masticables, se disuelven instantáneamente en la cavidad bucal sin necesidad de administrar líquidos o masticar. Frente a los comprimidos efervescentes, tienen menores dificultades de fabricación y conservación al mismo tiempo que no requieren preparación previa a la administración (no necesitan ser previamente dispersados en agua) con lo cual consiguen mayor aceptación por parte del paciente.

Adicionalmente, los comprimidos bucodispersables permiten que los principios activos estén inmediatamente disponibles para ser absorbidos y podrían serlo antes de llegar al estómago, a través de las mucosas bucal, faríngea

y esofágica.

5 En consecuencia, un primer aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales, en forma de comprimidos bucodispersables, que contienen como principio(s) activo(s) calcio elemental y, opcionalmente, vitamina D y/o flúor, junto a excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de los comprimidos bucodispersables de calcio y, opcionalmente, vitamina D y/o flúor, en la prevención o el tratamiento de osteoporosis u otras enfermedades caracterizadas por la pérdida de masa ósea.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento de preparación de los comprimidos bucodispersables de calcio y, opcionalmente, vitamina D y/o flúor, por compresión directa.

15 **Descripción detallada**

Preferiblemente las formulaciones de esta invención comprenden calcio elemental en una cantidad entre 15 y 35 % en peso de la formulación, al menos un agente disgregante y al menos un agente edulcorante.

20 En una realización preferida los comprimidos bucodispersables de la presente invención comprenden:

- entre 400 y 700 mg de calcio elemental;

- al menos un agente disgregante;

25 - al menos un agente edulcorante.

En otra realización preferida, los comprimidos bucodispersables de la presente invención comprenden:

30 - entre 400 y 700 mg de calcio elemental;

- entre 100 y 500 U.I. de vitamina D;

- al menos un agente disgregante;

35 - al menos un agente edulcorante.

En otra realización preferida, los comprimidos bucodispersables de la presente invención comprenden:

40 - entre 400 y 700 mg de calcio elemental;

- entre 100 y 500 U.I. de vitamina D;

- entre 2 y 30 mg de flúor;

45 - al menos un agente disgregante;

- al menos un agente edulcorante.

50 El calcio elemental es proporcionado bajo la forma de una sal.

Preferiblemente, la sal cálcica es seleccionada entre carbonato de calcio, pidolato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, cloruro de calcio, glucoheptonato de calcio, glicerofosfato de calcio, fosfato de calcio y sus mezclas.

55 En una realización más preferida, la sal cálcica es seleccionada entre el grupo formado por carbonato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio y sus mezclas.

60 En una realización aún más preferida, la sal cálcica es carbonato de calcio en un porcentaje entre 45 y 90 % en peso de la formulación, más preferiblemente entre 70 y 80 %. En particular, se prefieren comprimidos con un peso entre 2000 y 2200 mg y con un contenido de carbonato de calcio entre 1000 y 1750 mg, más preferiblemente entre 1250 y 1750 mg. Esta sal ejerce una doble función como fuente de calcio y como agente capaz de liberar dióxido de carbono (CO₂) en presencia de un ácido, al mismo tiempo que proporciona un mayor aporte de calcio elemental por peso de sal que otras sales y tiene mejor biodisponibilidad.

65 Opcionalmente, la sal cálcica puede ser pregranulada con maltodextrinas o con almidón pregelatinizado, con el propósito de obtener una materia prima con características de flujo y compresibilidad adecuadas.

De forma preferida se utilizan mezclas de carbonato de calcio/maltodextrina con una relación en peso 95/5 y 90/10.

Opcionalmente, la vitamina D puede ser estabilizada con agentes antioxidantes.

5

Preferiblemente, se utiliza vitamina D estabilizada con DL- α -tocoferol.

El flúor es proporcionado bajo la forma de una sal.

10 Preferiblemente, la sal de flúor es seleccionada entre monofluorofosfato y fluoruro sódico.

En una realización más preferida, la sal de flúor es monofluorofosfato sódico en una cantidad entre 15 y 230 mg, más preferiblemente entre 50 y 200 mg.

15 El agente disgregante es seleccionado preferiblemente entre crospovidona, croscarmelosa sódica, goma guar, glicolato sódico de almidón y derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución.

20 En una realización más preferida, el agente disgregante es elegido entre crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón e hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, y es incorporado en una cantidad entre 1% y 10% en peso de la formulación.

En una realización aún más preferida, el agente disgregante es hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución (L-HPC), añadido en una cantidad entre 4% y 6% en peso de la formulación.

25 Preferiblemente, la L-HPC es seleccionada entre dos variedades (LH-11 y LH-21) de diferente tamaño de partícula, densidad y grado de sustitución.

30 El agente edulcorante es preferiblemente un edulcorante de sabor intenso elegido entre el grupo formado por aspartamo, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo potásico y sus mezclas, y es añadido en una cantidad entre 0,1 % y 1% en peso de la formulación.

En una realización más preferida, el edulcorante de sabor intenso es seleccionado entre aspartamo y mezclas que lo contienen.

35 En una realización aún más preferida el edulcorante de sabor intenso es aspartamo, añadido en una cantidad entre 0,15 % y 0,55 % en peso de la formulación.

40 El edulcorante de sabor intenso puede estar opcionalmente acompañado por al menos un aroma seleccionado del grupo formado por esencias de naranja, limón, fresa, frutas del bosque, menta y anís, en una cantidad entre 0,01 % y 1 % en peso de la formulación.

Los comprimidos bucodispersables de la presente invención pueden contener además otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 De forma preferida, contienen además un agente efervescente constituido por un agente capaz de liberar CO₂ junto con un agente inductor de liberación de CO₂.

El agente capaz de liberar CO₂ puede ser seleccionado entre carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos.

50 En una realización particularmente preferida el agente capaz de liberar CO₂ es carbonato de calcio.

El agente inductor de liberación de CO₂ puede ser elegido entre ácidos orgánicos, sus sales ácidas y sus mezclas.

55 En una realización más preferida el agente inductor de liberación de CO₂ es un ácido orgánico seleccionado entre ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido cítrico, sales ácidas de dichos ácidos y sus mezclas.

60 En una realización aún más preferida, el ácido orgánico es elegido entre ácido cítrico anhidro, tartárico, ascórbico y sus mezclas. Y más preferiblemente es ácido cítrico anhidro en una cantidad entre 2 % y 25 % en peso de la formulación.

El agente inductor de liberación de CO₂ está preferiblemente en forma sólida y puede ser utilizado en distintos tamaños de partícula, elegidos entre forma polvo y granular.

65 En una realización particularmente preferida el agente efervescente está constituido por carbonato cálcico / ácido cítrico en una relación en peso entre 10/1 y 2/1, más preferiblemente entre 8/1 y 4/1.

Preferiblemente, los comprimidos de la presente invención contendrán además al menos un agente diluyente-aglutinante seleccionado del grupo formado por lactosa, plasdon, maltodextrina, celulosa micro-cristalina, y dextratos en una cantidad entre 1 % y 10 % en peso de la formulación.

5 En una realización particularmente preferida el diluyente es lactosa, incorporada en una cantidad entre 1% y 5% en peso de la formulación.

10 Preferiblemente las formulaciones también contendrán al menos un agente lubricante elegido entre el grupo formado por ácido esteárico, estearato magnésico, estearilfumarato sódico, estearato cálcico, y polietilenglicoles en una cantidad entre 0,5 % y 5 % en peso de la formulación.

15 En una realización particularmente preferida el lubricante es ácido esteárico, añadido en una cantidad entre 1% y 3% en peso de la formulación.

Los comprimidos de la presente invención pueden contener además al menos un edulcorante de sabor poco intenso seleccionado entre el grupo formado por sorbitol, manitol, xilitol, fructosa, maltosa, maltitol, lactitol y sus mezclas, en una cantidad entre 1 % y 20 % en peso de la formulación.

20 No obstante, de forma preferida los comprimidos no contendrán un edulcorante de sabor suave.

En una realización particularmente preferida, los comprimidos bucodispersables de la presente invención comprenden:

25 - entre 1250 mg y 1750 mg de carbonato de calcio;

- entre 50 mg y 150 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución;

30 - entre 100 mg y 450 mg de ácido cítrico;

- entre 4 mg y 15 mg de aspartamo;

- opcionalmente, entre 300 U.I. y 500 U.I. de vitamina D;

35 - opcionalmente, entre 50 mg y 200 mg de monofluorofosfato.

Tanto los excipientes como los principios activos utilizados en los comprimidos de la presente invención son conocidos y pueden ser obtenidos de fuentes comerciales.

40 Los comprimidos bucodispersables de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención de la osteoporosis u otras enfermedades caracterizadas por la pérdida de masa ósea.

Ejemplos

45 La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos:

Ejemplo 1: Procedimientos de preparación

Los comprimidos de la presente invención se preparan siguiendo una técnica de compresión directa.

50 En una realización particular, se mezclan edulcorante, disgregante y, opcionalmente, vitamina D.

La premezcla se coloca en un mezclador junto con la sal de calcio y, opcionalmente, ácido orgánico, aroma, diluyente-aglutinante y/o lubricante. La mezcla obtenida se comprime en una máquina de comprimir rotatoria.

55 En otra realización particular, se premezclan la sal de calcio, disgregante y, opcionalmente, ácido orgánico y/o diluyente-aglutinante. Se retira la premezcla del mezclador y se vuelve a depositar en el mismo mezclador una cuarta parte en peso de la misma. Se incorpora en forma de sándwich (en su interior) edulcorante y, opcionalmente, vitamina D y/o aroma y se mezcla.

60 Se añade otra cuarta parte de la premezcla y se agita. Se repite este procedimiento con cada cuarta parte de la premezcla restante. Se añade, opcionalmente, lubricante y se mezcla. Por último, se comprime la mezcla resultante en una máquina rotatoria.

65 Ejemplo 2: Formulaciones

ES 2 394 456 T3

Los comprimidos bucodispersables obtenidos poseen características técnicas adecuadas y obtuvieron buena aceptación en ensayos con voluntarios sanos.

5 En las formulaciones detalladas a continuación, carbonato cálcico 95% MD y 90% MD significa carbonato de calcio granulado con 5% y 10% en peso de maltodextrina, respectivamente; colecalciferol representa la vitamina D3 estabilizada con DL- α -tocoferol en el que 1 mg de colecalciferol equivale a 100 U.I. de principio activo.

10 Los ensayos para determinar resistencia a la rotura, friabilidad y tiempo de disgregación de los comprimidos se realizaron de acuerdo a la Real Farmacopea Española, 2ª Ed., 2002.

Fórmula A	(mg)	(%)
Carbonato cálcico 95% MD	1578,95	73,34
Ácido cítrico granular	394,74	18,34
Lactosa monohidrato	64,73	3,01
Croscarmelosa sódica	86,30	4,01
Estearato magnésico	21,58	1,00
Aspartamo	4,32	0,20
Esencia de naranja	2,16	0,10
Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 7,4		
Friabilidad (%) = 3,54		
Tiempo de disgregación (min) = 1,8		

Fórmula B	(mg)	(%)
Colecalciferol	4,00	0,19
Carbonato cálcico 90% MD	1666,00	79,26
Ácido cítrico anhidro granular	208,11	9,90
L-HPC LH11	105,08	5,00
Lactosa monohidrato	63,05	3,00
Ácido esteárico	42,03	2,00
Aspartamo	9,46	0,45
Esencia de naranja	4,20	0,20
Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 8,7		
Friabilidad (%) = 0,28		
Tiempo de disgregación (min) = 0,7		

Fórmula C	(mg)	(%)
Colecalciferol	4,00	0,19
Carbonato cálcico 95% MD	1578,95	73,26
Ácido cítrico granular	394,74	18,31
Croscarmelosa sódica	86,06	4,00
Lactosa monohidrato	64,54	3,00
Estearato magnésico	21,51	1,00
Aspartamo	4,30	0,20
Esencia de limón	1,29	0,06
Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 5,5		
Tiempo de disgregación (min) = 1,0–1,5		

ES 2 394 456 T3

Fórmula D	(mg)	(%)
Colecalciferol	4,00	0,19
Carbonato cálcico 95% MD	1578,95	73,26
Ácido cítrico granular	394,74	18,31
Crospovidona	86,06	4,00
Lactosa monohidrato	64,54	3,00
Ácido esteárico	21,51	1,00
Aspartamo	4,30	0,20
Esencia de naranja	1,29	0,06
Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 7,3		
Friabilidad (%) = 2,23		
Tiempo de disgregación (min) = 1,0-1,5		

Fórmula E		
Colecalciferol		4,00
Carbonato cálcico 95% MD		1578,95
Ácido cítrico granular		394,74
Lactosa monohidrato		63,16
Glicolato sódico de almidón		42,11
Estearato magnésico		21,05
Aspartamo		4,21
Esencia de naranja		1,26
Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 6,2		
Tiempo de disgregación (min) = 1,0-1,5		

Fórmula F		
Colecalciferol		4,00
Carbonato cálcico 95% MD		1578,95
Ácido cítrico granular		394,74
Manitol		244,45
L-HPC LH-21		122,23
Lactosa monohidrato		73,34
Estearato magnésico		24,45
Aspartamo		4,89
Esencia de fresa		1,47
Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 8,7		
Tiempo de disgregación (min) = 1,0-1,8		

Fórmula G		
Colecalciferol		4,00
Carbonato cálcico 95% MD		1578,95
Ácido cítrico granular		394,74
L-HPC LH-21		109,07

ES 2 394 456 T3

Lactosa monohidrato	65,44
Ácido Esteárico	21,82
Aspartamo	4,36
Esencia de naranja	2,18
Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 8,7	
Friabilidad (%) = 2,75	
Tiempo de disgregación (min) = 1,4	

Fórmula H

Colecalciferol	4,00
Carbonato cálcico 95% MD	1578,95
Ácido cítrico anhidro granular	394,74
Goma guar	86,06
Lactosa monohidrato	64,54
Estearato de magnesio	21,51
Aspartamo	4,30
Esencia de naranja	1,29
Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 5,8	
Tiempo de disgregación (min) = 1,0-1,5	

Fórmula I

Colecalciferol	4,00
Carbonato cálcico 95% MD	1578,95
Ácido cítrico anhidro granular	394,74
L-HPC LH-21	113,77
Croscarmelosa sódica	91,02
Lactosa monohidrato	68,26
Ácido Esteárico	22,75
Aspartamo	4,55
Esencia de naranja	1,37
Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 7,0	
Tiempo de disgregación (min) = 1,5-2,0	

Fórmula J

Colecalciferol	4,00
Carbonato cálcico 95% MD	1676,91
Ácido cítrico granular	209,62
Ácido tartárico granular	209,62
L-HPC LH 21	116,27
Lactosa monohidrato	69,76
Ácido Esteárico	23,25
Aspartamo	10,46
Esencia de naranja	4,65

ES 2 394 456 T3

Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 8,0

Friabilidad (%) = 1,64

Tiempo de disgregación (min) = 0,9

Fórmula K

Colecalciferol	4,00
Carbonato cálcico 95% MD	1578,95
Ácido cítrico anhidro granular	394,74
L-HPC LH-11	109,81
Lactosa monohidrato	65,88
Ácido Esteárico	21,96
Aspartamo	5,00
Sacarina sódica	5,00
Esencia de naranja	10,00

Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 8,0

Friabilidad (%) = 2,61

Tiempo de disgregación (min) = 1,3

Fórmula L

Colecalciferol	4,00
Carbonato cálcico 95% MD	1578,95
Ácido cítrico anhidro granular	197,37
Ácido ascórbico granular	197,37
L-HPC LH-11	109,53
Lactosa monohidrato	65,72
Ácido Esteárico	21,91
Aspartamo	10,00
Esencia de naranja	5,00

Resistencia a la rotura del comprimido (Kp) = 8,7

Friabilidad (%) = 2,51

Tiempo de disgregación (min) = 1,7

Fórmula M

Fórmula M	(mg)	(%)
Colecalciferol	4,00	0,19
Carbonato cálcico 90% MD	1666,67	79,11
Monofluorofosfato sódico	100,00	4,75
Ácido Cítrico	200,00	9,49
L-HPC LH-11	100,00	4,75
Estearato magnésico	24,00	1,14
Aspartamo	10,00	0,47
Esencia frutas del bosque	2,50	0,12

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica bucodispersable que tiene un tiempo de disgregación inferior a tres minutos, que comprende:
- 5
- calcio elemental en una cantidad entre 15 y 35 % en peso de la composición;
 - al menos un agente disgregante seleccionado entre el grupo formado por crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, en una cantidad entre 1% y 10 % en peso de la composición;
 - un agente efervescente, constituido por al menos un agente liberador de CO₂ seleccionado entre el grupo formado por carbonatos de metales alcalinos y bicarbonatos de metales alcalinos, junto con al menos un agente inductor de liberación de CO₂ seleccionado entre el grupo formado por ácidos orgánicos, sales ácidas de ácidos orgánicos y sus mezclas;
 - un agente diluyente-aglutinante seleccionado del grupo formado por lactosa, plasdon, maltodextrina, celulosa microcristalina y dextratos, en una cantidad entre 1 % y 10 % en peso de la composición; y
- 20 el edulcorante es un edulcorante de sabor intenso
- al menos un edulcorante de sabor intenso.
- 25
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que hay entre 400 mg y 700 mg de calcio elemental.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el calcio elemental proviene de una sal de calcio elegida entre el grupo formado por carbonato de calcio, pidolato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, cloruro de calcio, glucoheptonato de calcio, fosfato de calcio, glicerofosfato de calcio, y sus mezclas.
- 30
4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la sal cálcica utilizada es seleccionada entre el grupo formado por carbonato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio y sus mezclas.
5. Composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la sal cálcica es carbonato de calcio en una cantidad entre 45 y 90 % en peso de la composición.
- 35
6. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el carbonato de calcio está en una cantidad entre 1000 y 1750 mg.
- 40
7. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 3 a 6, en la que la sal cálcica está granulada con un aglutinante seleccionado del grupo formado por maltodextrinas y almidón pregelatinizado.
8. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente disgregante es hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, en una cantidad entre 4% y 6% en peso de la composición.
- 45
9. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el edulcorante de sabor intenso está elegido del grupo formado por aspartamo, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo potásico y sus mezclas, en una cantidad entre 0,1 % y 1 % en peso de la composición.
- 50
10. Composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el edulcorante de sabor intenso es aspartamo en una cantidad entre 0,15 % y 0,55 % en peso de la composición.
11. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente liberador de CO₂ es carbonato de calcio.
- 55
12. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente inductor de la liberación de CO₂ está seleccionado entre el grupo formado por ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido cítrico, sales ácidas de dichos ácidos y sus mezclas.
13. Composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente inductor de la liberación de CO₂ es ácido cítrico anhidro, en una cantidad entre 2 % y 25 % en peso de la composición.
- 60
14. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente diluyente-aglutinante es lactosa en una cantidad entre 1 % y 5 % en peso de la composición.
- 65
15. Composición de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende entre 100 U.I. y 500 U.I. de vitamina D.

16. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende entre 2 mg y 30 mg de flúor.
- 5 17. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:
- entre 1250 mg y 1750 mg de carbonato de calcio;
 - entre 50 mg y 150 mg de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución;
 - 10 - entre 100 mg y 450 mg de ácido cítrico; y
 - entre 4 mg y 15 mg de aspartamo.
- 15 18. Composición de acuerdo con la reivindicación 16, que además comprende entre 300 UI y 500 UI de vitamina D.
19. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 16 ó 17, que además comprende entre 50 mg y 200 mg de monofluorofosfato sódico.
- 20 20. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende uno o varios aromas seleccionados entre el grupo formado por esencias de naranja, limón, fresa, frutas del bosque, menta y anís, en una cantidad entre 0,01 % y 1 % en peso de la composición.
- 25 21. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un agente lubricante elegido entre el grupo formado por ácido esteárico, estearato magnésico, estearilfumarato sódico, estearato cálcico, y polietilenglicoles en una cantidad entre 0,5 % y 5 % en peso de la composición.
22. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis y otras enfermedades que conllevan pérdida de masa ósea.
- 30 23. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 21, que comprende:
- 35 - premezclar el edulcorante, el disgregante y opcionalmente la vitamina D;
- mezclar la premezcla anterior con la sal de calcio y opcionalmente el ácido orgánico, el aroma, el diluyente-aglutinante y/o el lubricante, como para formar una mezcla; y
- 40 - comprimir la mezcla resultante.
24. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 21, que comprende:
- 45 a) premezclar la sal de calcio, el disgregante, el ácido orgánico y el diluyente-aglutinante, en un mezclador como para formar una premezcla;
- b) retirar la premezcla del mezclador;
- 50 c) añadir una parte de la premezcla al mezclador;
- d) incorporar el edulcorante y opcionalmente vitamina D y/o el aroma, en forma de sándwich a dicha parte de la premezcla, y mezclar como para formar una mezcla;
- 55 e) añadir otra parte de la premezcla y mezclar;
- f) repetir el paso e) usando parte(s) restante(s) de la premezcla;
- g) opcionalmente añadir el lubricante en la mezcla y mezclar como para formar una mezcla final; y
- 60 h) comprimir la mezcla resultante.