

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 851**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/06** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2009 E 09763835 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2358374**

54 Título: **Comprimidos de carbonato de calcio con estabilidad de disolución mejorada**

30 Prioridad:

**17.11.2008 EP 08169264**

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

**14.01.2014**

73 Titular/es:

**TAKEDA NYCOMED AS (100.0%)  
Drammensveien 852  
1372 Asker, NO**

72 Inventor/es:

**OLSEN, PEDER MOHR;  
BERTELSEN, POUL EGON;  
THISTED, THOMAS y  
AAGE, HENRIK RAVN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 437 851 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**

Comprimidos de carbonato de calcio con estabilidad de disolución mejorada

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de comprimidos de carbonato de calcio, procedimiento que produce comprimidos que tienen una mejor estabilidad de almacenamiento con respecto a las características de disolución. El procedimiento implica el uso de un polialcohol, o alcohol polihídrico, con propiedades aglutinantes, en particular, sorbitol y/o isomaltosa, el uso de un polialcohol sin propiedades aglutinantes, seleccionado en particular de entre manitol, maltitol o xilitol, y la aplicación externa de un lubricante a los punzones y las matrices de la máquina de tableteo. En caso de que la concentración de sorbitol no supere el 10 % p/p, el lubricante también se puede añadir a una mezcla que contenga i) carbonato de calcio, ii) el polialcohol con propiedades aglutinantes, y iii) el polialcohol sin propiedades aglutinantes. Si, en este último caso, se emplea una sal de estearato de un metal alcalinotérreo, la concentración debería ser relativamente baja, por ejemplo, no superior al 0,35 % p/p (en base a la mezcla en polvo final que se comprimirá en comprimidos).

15 Por lo tanto, la invención también proporciona un procedimiento alternativo de preparación de comprimidos de carbonato de calcio con la ventaja mencionada anteriormente con respecto a la estabilidad de disolución. Este procedimiento alternativo implica el uso de lubricante aplicado internamente, pero requiere el uso de un polialcohol con propiedades aglutinantes y otro polialcohol sin propiedades aglutinantes significativas. Además, la concentración del polialcohol con propiedades aglutinantes no debe superar el 10 % de la composición total.

La presente invención también se refiere a los comprimidos obtenidos mediante los procedimientos de la invención.

**Antecedentes de la invención**

El calcio es esencial para una serie de funciones clave en el cuerpo, tanto el calcio ionizado como un complejo de calcio (Campbell A. K., *Clin Sci* 1987; 72:1-10). El comportamiento y el crecimiento de las células están regulados por el calcio. En asociación con la troponina, el calcio controla la contracción y la relajación muscular (Ebashi S. *Proc R Soc Lond* 1980; 207:259-86).

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

Las sales de calcio tales como, por ejemplo, el carbonato de calcio, se usan como fuente de calcio especialmente para pacientes que padecen o están en riesgo de padecer osteoporosis. Por otra parte, el carbonato de calcio se usa como agente neutralizante de ácidos en los comprimidos antiácidos.

35 Las sales de calcio como, por ejemplo, el carbonato de calcio se usan en comprimidos y, debido a la alta dosis de calcio necesaria, dichos comprimidos a menudo están en forma de comprimidos masticables. Es un reto formular comprimidos masticables que contengan una sal de calcio, comprimidos que tengan un sabor agradable y produzcan una sensación en la boca aceptable sin el característico sabor dominante a o sensación de creta.

40 Por otra parte, i) la dosis alta de carbonato de calcio (normalmente, 300-600 mg de calcio elemental dos veces al día, que corresponde a 750-1.500 mg de carbonato de calcio dos veces al día), ii), en general, las malas propiedades inherentes del carbonato de calcio con respecto a las propiedades de tableteo tales como la capacidad de compactación, hacen que sea necesario añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con el fin de obtener una capacidad de compactación adecuada; y iii) el extremadamente mal sabor o sensación en la boca de la propia sal de calcio, especialmente con respecto al sabor a creta, dificultan mucho la preparación de un comprimido que tenga un tamaño reducido adecuado, que sea convenientemente pequeño para que un paciente lo pueda ingerir, bien mediante deglución o masticación. Un enmascaramiento suficiente del sabor es otro reto importante en la formulación de comprimidos masticables.

50 Como se describe en el documento WO 2005/117829, el solicitante ha descubierto una manera fácil de producir comprimidos que contienen un compuesto que contiene calcio fisiológicamente tolerable mediante el uso de un granulado que comprende aglomerados del compuesto que contiene calcio. El granulado se obtiene sin el uso de disolventes (por ejemplo, agua), pero implica la técnica de compactación con rodillo del compuesto que contiene calcio para formar aglomerados que tengan propiedades adecuadas para su posterior transformación en una forma de dosificación sólida tal como, por ejemplo, comprimidos.

55 Los comprimidos de carbonato de calcio están bien descritos en la literatura de patentes; véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/117829, WO 2005/115342, WO 00/028973. Por el documento WO 2005/117829, también se

conocen comprimidos de carbonato de calcio que contienen sorbitol y comprimidos de carbonato de calcio que contiene sorbitol y maltitol.

Sin embargo, recientemente se ha descubierto que al fabricar comprimidos de carbonato de calcio para la deglución, el perfil de disolución obtenido durante o inmediatamente después de la producción de los comprimidos puede cambiar con el tiempo. En otras palabras, los comprimidos no son estables con respecto a la disolución. Los comprimidos son aceptables siempre y cuando el cambio esté dentro de límites aceptables (normalmente  $\pm 10\%$ ). Sin embargo, los presentes inventores han observado situaciones en las que hay una disminución drástica del perfil de disolución, es decir, la liberación de calcio es i) mucho más lenta y/o ii) menos completa. La presente invención aborda este problema y proporciona una solución al mismo.

#### 10 **Divulgación detallada de la invención**

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene carbonato de calcio que tiene una estabilidad deseada con respecto a la disolución. Además, la presente invención se refiere a nuevos comprimidos de carbonato de calcio que son estables con respecto al comportamiento de disolución.

15 Si el perfil de disolución cambia a lo largo del tiempo, esto se ve normalmente durante los primeros 14 días posteriores a la fabricación.

En el presente contexto, el cambio en el perfil de disolución se determina trazando el perfil de disolución frente al tiempo para los puntos temporales específicos de 10 min, 20 min, 30 min y 60 min. Para que este perfil sea aceptable, la cantidad total de carbonato de calcio liberada después de 20, 30 y 60 min debe ser superior al 80 %. Este tipo de perfil de disolución se traza después de aproximadamente 14 días, en base a un ensayo de disolución repetido en ese punto temporal. Si los valores a los 20, 30 y 60 minutos están por encima del 80 %, los comprimidos ensayados son estables con respecto al perfil de disolución, a condición de que los comprimidos ensayados se hayan almacenado en placas petri abiertas a 25 °C y humedad relativa del 60 %. Normalmente, el ensayo se lleva a cabo inmediatamente después de la producción de los comprimidos o al menos durante la primera semana posterior a la producción de los comprimidos.

El perfil de disolución se obtiene de conformidad con los requisitos de la farmacopea. Por lo tanto, la liberación de calcio se analiza mediante ensayos de disolución usando el aparato 2 (paleta) de la farmacopea europea, rotación de 70 rpm, 1.000 ml de HCl 0,1 N y 37 °C medida en 3 comprimidos. El ensayo se lleva a cabo inicialmente y tras 14 días de almacenamiento en placas petri abiertas a 25 °C y un 60 % de humedad relativa (HR). Este ensayo, generalmente, se aplica para analizar si la composición es estable con respecto al perfil de disolución.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un comprimido que comprende al menos un 50 % p/p de carbonato de calcio, procedimiento que comprende

- i) proporcionar una composición particulada que comprende a) carbonato de calcio, b) un polialcohol aglutinante seleccionado de entre sorbitol o isomaltosa, o combinaciones de los mismos, c) un polialcohol no aglutinante seleccionado de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos y d) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que no sean estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico; y
- ii) comprimir dicha composición usando una máquina de tableteo dotada al menos de un par de punzones y matrices, en la que el par de punzones y matrices, antes de llenar la matriz con dicha composición particulada, se pulveriza con una composición que comprende un lubricante seleccionado de entre estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico, o combinaciones de los mismos.

En el presente contexto, las expresiones "polialcohol con propiedades aglutinantes" o "polialcohol aglutinante" se refieren a un polialcohol que, cuando se comprime en un comprimido como se describe en el Ejemplo 1 del presente documento usando una fuerza de compactación de 5 kN, tiene una resistencia a la compresión de 20 N o superior y/o, cuando se comprime en un comprimido como se describe en el Ejemplo 1 del presente documento usando una fuerza de compactación de 10 kN, tiene una resistencia a la compresión de 60 N o superior. El sorbitol y la isomaltosa son ejemplos de dichos polialcoholes.

Cuando se usa compactación con rodillo para preparar los comprimidos de la presente invención, el polialcohol con propiedades aglutinantes empleado normalmente tiene un tamaño medio de partícula, como máximo, de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  tal como, por ejemplo, como máximo de aproximadamente 110  $\mu\text{m}$ , como máximo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , como máximo de aproximadamente 90  $\mu\text{m}$ , como máximo de aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ , como máximo de aproximadamente 70  $\mu\text{m}$ , como máximo de aproximadamente 60  $\mu\text{m}$ , como máximo de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , como máximo de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ , como máximo de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , como máximo de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Por lo tanto, el tamaño de las partículas puede tener un tamaño medio de partícula en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  tal como, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 110  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 5 a aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ .

En particular, un sorbitol adecuado usado en los ejemplos del presente documento tiene un tamaño medio de partícula en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 30 a aproximadamente 45  $\mu\text{m}$ . Otro sorbitol adecuado usado en los ejemplos del presente documento tiene un tamaño medio de partícula en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  tal como, por ejemplo, de aproximadamente 75 a aproximadamente 125  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 100 a aproximadamente 120  $\mu\text{m}$  o de 110  $\mu\text{m}$ .

Una calidad adecuada de isomaltosa con respecto al tamaño de partícula es la isomaltosa que tiene un tamaño medio de partícula en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 20 a aproximadamente 35  $\mu\text{m}$ . Otra cualidad adecuada de isomaltosa tiene un tamaño medio de partícula en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  tal como, por ejemplo, de aproximadamente 75 a aproximadamente 125  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 100 a aproximadamente 120  $\mu\text{m}$  o de 110  $\mu\text{m}$ .

Además, en el presente contexto, las expresiones "polialcohol sin propiedades aglutinantes", "polialcohol sin propiedades aglutinantes significativas" o "polialcohol no aglutinante" se refieren a un polialcohol que, cuando se comprime en un comprimido como se ha descrito anteriormente, usando una fuerza de compactación de 5 kN, tiene una resistencia a la compresión de 20 N o inferior y/o, cuando se comprime en un comprimido como se ha descrito anteriormente, usando una fuerza de compactación de 10 kN, tiene una resistencia a la compresión de 60 N o inferior. El manitol, maltitol y xilitol son ejemplos de dichos polialcoholes.

También se contempla la posibilidad de usar otros polialcoholes bien con propiedades aglutinantes o sin dichas propiedades de acuerdo con la presente invención. Dichos polialcoholes, por lo general, se seleccionan del grupo que consiste en manitol, xilitol, maltitol, inositol y lactitol, y mezclas de los mismos. Son ejemplos sorbitoles, Neosorb P100T, Sorbidex P1666B0 y sorbitol cristalino Sorbogem Fines disponible en Roquette Freres, Cerestar y SPI Polyols Inc., respectivamente. Maltisorb P90 (maltitol) disponible en Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin CM (fructosa) y Lactitol CM50 disponible en Danisco Sweeteners, Isomalt ST-PF, Isomalt DC100, Gaiotagatose y Manitol disponibles en Palatinit, Arla Foods y Roquette, Freres, respectivamente. Otros ejemplos de aglutinantes/edulcorantes a base de sacáridos adecuados incluyen sacarosa y dextrosa.

Una máquina de tableteo adecuada que se puede usar con el fin de analizar las propiedades aglutinantes de polialcoholes está dotada de un sistema de adquisición de datos que mida, como mínimo, la fuerza de compactación aplicada.

Como se ve en el Ejemplo 1 del presente documento, la resistencia a la compresión se puede medir adecuadamente mediante el uso de un Schleuniger-2E de la empresa Dr. Schleuniger y determinarse como la media de las mediciones de la resistencia a la compresión de 10 comprimidos individuales.

Para la preparación de comprimidos, por lo general, es necesario añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, lubricantes) con el fin de evitar la adherencia y/o aumentar la fluidez del granulado obtenido. Por consiguiente, el procedimiento también puede comprender una etapa de mezclado del granulado obtenido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como se describe a continuación, los presentes inventores han observado que, para lograr una estabilidad de disolución adecuada, hay situaciones en las que el lubricante se puede añadir ventajosamente externamente, es decir, pulverizarlo directamente sobre los punzones y las matrices de la máquina de tableteo, en concreto, cuando los comprimidos de carbonato de calcio contienen un polialcohol aglutinante como sorbitol y/o isomaltosa (nota: el lubricante se puede añadir internamente siempre que el sorbitol se emplee a una concentración relativamente baja).

La aplicación externa de un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico, es una característica importante de un aspecto de la presente invención. Como se desprende de los ejemplos del presente documento, los perfiles de disolución obtenidos varían con el tiempo (durante los primeros 14 días posteriores a la fabricación) en el caso de que el lubricante se añada al granulado antes de la compresión. Sin embargo, si el lubricante se pulveriza sobre las matrices y los punzones mediante el uso de aire presurizado antes de la formación de los comprimidos, entonces, los presentes inventores han descubierto que se obtiene la estabilidad deseada con respecto a la disolución.

Un procedimiento de la presente invención implica normalmente el uso de la compactación con rodillo para aglomerar el carbonato de calcio, en particular, en presencia de uno o más polialcoholes. El solicitante ha descubierto previamente que la compactación con rodillo del carbonato de calcio junto con, por ejemplo, sorbitol conduce a un aglomerado que se puede procesar fácilmente en comprimidos. Sin embargo, se contempla que hay otros procedimientos relacionados, además de la compactación con rodillo, que también pueden conducir a un resultado adecuado, tales como, por ejemplo, la doble compresión.

Así pues, en un procedimiento de acuerdo con la presente invención, la composición particulada de la etapa i) anterior se prepara mediante las etapas de:

- i) compactar con rodillo carbonato de calcio y un polialcohol aglutinante seleccionado de entre sorbitol o

isomaltosa, o combinaciones de los mismos, y un polialcohol no aglutinante seleccionado de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos, para obtener un granulado compactado con rodillo, y ii) mezclar uno o más de dichos excipientes farmacéuticamente aceptables en un mezclador.

5 Dependiendo de la concentración de sorbitol de la mezcla final en polvo, se puede añadir un lubricante a la composición particulada obtenida mediante la compactación con rodillo o un procedimiento relacionado (por ejemplo, si la concentración de sorbitol no supera el 10 % p/p), o externamente al equipo de tableteado (independientemente de la concentración de sorbitol).

10 El procedimiento de compactación con rodillo permite al material en polvo establecer fuerzas aglutinantes entre las partículas individuales, es decir, se observa un aumento en el tamaño medio de partícula. El establecimiento de un granulado (o aglomerado) es importante cuando se preparan comprimidos con el fin de asegurar una fluidez adecuada y una fijación en el granulado (o aglomerado) de los componentes que componen el comprimido. Si este no es el caso, hay un riesgo importante de que los componentes se separen durante la fabricación, lo que normalmente produce propiedades insatisfactorias con respecto al requisito de la farmacopea relativo a la variación de masa y la variación de dosis.

15 Como se ha descrito anteriormente, el procedimiento de compactación con rodillo de un polvo se aplica como un procedimiento alternativo a los procedimientos de granulación o aglomeración conocidos, es decir, granulación en húmedo, o - cuando se preparan comprimidos - compresión directa usando aglutinantes en seco. Los presentes inventores han descubierto que el procedimiento de compactación con rodillo no acaba con la posibilidad de obtener productos que generen una sensación en la boca aceptable y, al mismo tiempo, que no tengan un sabor o proporcionen una sensación dominante similar a la creta. Normalmente, la compactación con rodillo se emplea con el fin de aumentar la densidad aparente de una determinada sustancia o composición, por ejemplo, para transformar un material voluminoso en un material menos voluminoso que sea más fácil de usar en la fabricación de composiciones farmacéuticas, lo que no es el fin principal cuando el objetivo es principalmente aglomerar el material.

25 El carbonato de calcio se administra en una cantidad relativamente alta y, por consiguiente, es importante que la carga de fármaco sea relativamente alta con el fin de evitar que el tamaño del comprimido sea demasiado grande. Esto generalmente es primordial si el comprimido está diseñado para la deglución, pero incluso en el caso de un comprimido masticable, los pacientes prefieren los comprimidos que no tengan un tamaño demasiado grande. Por consiguiente, los excipientes que se usan con el fin de permitir la tableteado normalmente deben mantenerse a una concentración relativamente baja.

30 La concentración total de polialcoholes presentes en la composición de los comprimidos es del aproximadamente 15 % al aproximadamente 35 % p/p, tal como del aproximadamente 20 % al aproximadamente 25 % p/p. Dichas concentraciones hacen posible la tableteado de carbonato de calcio que tienen una concentración de carbonato de calcio al menos del 50 % p/p. Como se desprende de los ejemplos del presente documento, es posible una carga de fármaco mucho mayor, tal como al menos del 60 % p/p, al menos del 65 % p/p o al menos del 70 % p/p.

35 Además del polialcohol aglutinante, los ejemplos del presente documento muestran que la incorporación de un polialcohol no aglutinante junto con el polialcohol aglutinante conduce a la estabilidad de la disolución deseada. La concentración total del/de los polialcohol/es no aglutinante/s en un comprimido de la invención es al menos del 1 % p/p tal como al menos del 2 % p/p, al menos del 3 % p/p o al menos del 4 % p/p. Como se desprende de los ejemplos del presente documento, por lo general, las combinaciones adecuadas de polialcoholes aglutinantes y polialcoholes no aglutinantes son:

Polialcohol aglutinante (% p/p de la composición total del comprimido)	Polialcohol no aglutinante (% p/p de la composición total del comprimido)
3-5	15-20
5-10	10-20
10-15	5-20
15-20	1-10
20-25	1-5

Mediante el uso del procedimiento mencionado anteriormente, usando lubricante empleado externamente, se obtienen comprimidos que tienen la siguiente composición:

45 Es importante destacar que si el contenido de sorbitol del comprimido de calcio no supera el 10 % p/p, entonces se puede emplear un lubricante como, por ejemplo, una sal de estearato alcalinotérreo a una concentración total del aproximadamente 0,26 % p/p-0,44 % p/p, tal como del aproximadamente 0,3 % p/p-0,4 % p/p. En una realización preferida, se emplea una sal de estearato alcalinotérreo a una concentración del aproximadamente

0,35 % p/p. Las concentraciones muy bajas mencionadas a continuación corresponden a la cantidad de lubricante aplicada durante la compresión mediante la pulverización de las herramientas de compresión con una dispersión/solución que contiene el lubricante. Sin embargo, el experto en la materia, en base a la presente divulgación, entenderá que si la concentración de sorbitol es baja, entonces también - o alternativamente - es posible añadir el lubricante al material particulado antes de la compresión, aunque la concentración debería ser una concentración inferior a la usada normalmente, es decir, inferior al 5 % p/p. En los presentes ejemplos, se muestra que una concentración de hasta el 0,35 % p/p da resultados adecuados.

Una comprimido de carbonato de calcio que contiene:

70-75 % p/p de carbonato de calcio;  
 4-25 % p/p de uno o más polialcoholes aglutinantes seleccionados de entre sorbitol o isomaltosa, o combinaciones de los mismos;  
 4-25 % p/p de uno o más polialcoholes no aglutinantes seleccionados de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos;  
 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aglutinantes, cargas, aditivos, etc.), no siendo dichos excipientes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;  
 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;  
 0,001-0,01 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;  
 con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p, y en el que el contenido de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico solamente está presente en la superficie más externa (exterior) del comprimido.

Un comprimido de carbonato de calcio que contiene:

70-75 % p/p de carbonato de calcio;  
 4-25 % p/p de sorbitol;  
 4-25 % p/p de uno o más de entre manitol, maltitol o xilitol;  
 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aglutinantes, cargas, aditivos, etc.), no siendo dichos excipientes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;  
 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;  
 0,001-0,01 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;  
 con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p, y en el que el contenido de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico solamente está presente en la superficie más externa (exterior) del comprimido.

Un comprimido de carbonato de calcio que contiene:

70-75 % p/p de carbonato de calcio;  
 4-25 % p/p de isomaltosa;  
 4-25 % p/p de uno o más de entre manitol, maltitol o xilitol;  
 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aglutinantes, cargas, aditivos, etc.), no siendo dichos excipientes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;  
 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares; y  
 0,001-0,01 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;  
 con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p, y en el que el contenido de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico solamente está presente en la superficie más externa (exterior) del comprimido.

Un comprimido de carbonato de calcio que contiene:

70-75 % p/p de carbonato de calcio;  
 10-25 % p/p de uno o más polialcoholes aglutinantes seleccionados de entre sorbitol o isomaltosa, o combinaciones de los mismos;  
 4-15 % p/p de uno o más polialcoholes no aglutinantes seleccionados de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos;  
 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aglutinantes, cargas, aditivos, etc.), no siendo dichos excipientes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;  
 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;  
 0,001-0,01 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;  
 con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p, y en el que el contenido de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico solamente está presente en la superficie más externa (exterior) del comprimido.

Por otra parte, los presentes inventores han observado que también se puede obtener una estabilidad adecuada con respecto a la disolución mediante un procedimiento para la preparación de un comprimido que comprende al menos un 70 % p/p de carbonato de calcio, procedimiento que comprende

- 5 i) compactar con rodillo a) carbonato de calcio, b) un polialcohol aglutinante seleccionado de entre sorbitol o isomaltosa, y c) un polialcohol no aglutinante seleccionado de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos, para obtener un granulado compactado con rodillo;
- ii) añadir un lubricante y, opcionalmente, uno o más de dichos excipientes farmacéuticamente aceptables en un mezclador; y
- iii) comprimir dicha composición usando una máquina de tableteo,

10 a condición de que la concentración de sorbitol de la composición del comprimido no supere el 10 % p/p.

Por lo tanto, en este caso, el lubricante se ha añadido internamente al granulado antes de la compresión. Los detalles con respecto a la estabilidad de disolución, la concentración de isomaltosa, si está presente, la concentración de azúcares no aglutinantes etc. son los mismos que se han descrito anteriormente, cuando el lubricante se aplica externamente. Las únicas diferencias son con respecto al contenido máximo de sorbitol y la concentración de lubricante presente en los comprimidos que, en este caso, es algo superior a la de los comprimidos preparados mediante la aplicación del lubricante externamente. Como se desprende de ejemplos del presente documento, un lubricante adecuado es estearato de magnesio usado a una concentración del 0,35 % p/p (en base al peso total del comprimido). El uso de estearato de magnesio a una concentración del 0,45 % p/p dio lugar a comprimidos con un perfil de disolución insatisfactorio (el calcio se liberó demasiado lentamente) y cuando el estearato de magnesio se usó a una concentración del 0,25 % p/p, se observó la adherencia a los punzones y las matrices.

Un comprimido adecuado preparado mediante la aplicación interna de un lubricante es:

un comprimido de carbonato de calcio que contiene:

- 25 70-75 % p/p de carbonato de calcio;
- 2-10 % p/p de uno o más polialcoholes aglutinantes seleccionados de entre sorbitol o isomaltosa;
- 4-25 % p/p de uno o más polialcoholes no aglutinantes seleccionados de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos;
- 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aglutinantes, cargas, aditivos, etc.), no siendo dichos excipientes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;
- 30 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;
- 0,26-0,44 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p;

un comprimido de carbonato de calcio que contiene:

- 35 70-75 % p/p de carbonato de calcio;
- 2-10 % p/p de uno o más polialcoholes aglutinantes seleccionados de entre sorbitol o isomaltosa;
- 4-25 % p/p de uno o más polialcoholes no aglutinantes seleccionados de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos;
- 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aglutinantes, cargas, aditivos, etc.), no siendo dichos excipientes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;
- 40 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;
- 0,3-0,4 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p;

45 un comprimido de carbonato de calcio que contiene:

- 70-75 % p/p de carbonato de calcio;
- 2-10 % p/p de uno o más polialcoholes aglutinantes seleccionados de entre sorbitol o isomaltosa;
- 4-25 % p/p de uno o más polialcoholes no aglutinantes seleccionados de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos;
- 50 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aglutinantes, cargas, aditivos, etc.), no siendo dichos excipientes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;
- 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;
- 0,35 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p.
- 55

*Carbonato de calcio*

Como se ha mencionado anteriormente, el calcio tiene una serie de funciones importantes dentro del cuerpo de un mamífero, en particular, en los seres humanos.

Las sales de calcio como, por ejemplo, el carbonato de calcio se usan en comprimidos y, debido a la alta dosis de calcio requerida, dichos comprimidos están a menudo en forma de comprimidos masticables. Es un reto formular, por ejemplo, comprimidos masticables que contengan una sal de calcio, comprimidos que tengan un sabor agradable y proporcionen una sensación aceptable en la boca sin el característico sabor dominante a o sensación de creta.

En la presente invención, el carbonato de calcio se emplea como la sustancia activa. Se puede usar en combinación con otras sales de calcio, a condición de que los comprimidos obtenidos tengan las propiedades deseadas con respecto a la estabilidad de disolución.

Otras sales de calcio adecuadas para su uso en combinación con el carbonato de calcio pueden ser bisglicino de calcio, acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, malato de citrato de calcio, cornato de calcio, fluoruro de calcio, glubionato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, bifosfato de calcio, hidroxipatita de calcio, lactato de calcio, lactobionato de calcio, lactogluconato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, estearato de calcio y fosfato tricálcico.

Normalmente, un comprimido fabricado de acuerdo con la invención contiene una cantidad del compuesto que contiene calcio que corresponde a de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 mg de Ca tal como, por ejemplo, de aproximadamente 150 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg de Ca.

El carbonato de calcio puede estar en tres estructuras cristalinas diferentes: calcita, aragonita y vaterita. Desde el punto de vista mineralógico, éstas son fases minerales específicas que se refieren a la distinta disposición de los átomos de calcio, carbono y oxígeno en la estructura cristalina. Estas fases distintas influyen en la forma y simetría de las formas cristalinas. Por ejemplo, la calcita está disponible en cuatro formas diferentes: escalenoédrica, prismática, esférica y romboédrica, y se pueden obtener cristales de aragonita como, por ejemplo, formas diferenciadas o agrupadas en forma de aguja. También hay otras formas disponibles tales como, por ejemplo, formas cúbicas (Scoralite de Scora).

Como se muestra en los ejemplos del presente documento, una calidad adecuada particular del carbonato de calcio es el carbonato de calcio que tiene un tamaño medio de partícula de 60  $\mu\text{m}$  o inferior tal como, por ejemplo, 50  $\mu\text{m}$  o inferior o 40  $\mu\text{m}$  o inferior.

Además, una calidad interesante de carbonato de calcio tiene una densidad aparente inferior a 2 g/ml.

El carbonato de calcio 2064 Merck (disponible en Merck, Darmstadt, Alemania) tiene un tamaño medio de partícula de 10-30  $\mu\text{m}$ , una densidad volumétrica aparente de 0,4 a 0,7 g/ml y un área superficial específica de 0,3  $\text{m}^2/\text{g}$ ;

el carbonato de calcio 2069 Merck (disponible en Merck, Darmstadt, Alemania) tiene un tamaño medio de partícula de aprox. 3,9  $\mu\text{m}$  y una densidad volumétrica aparente de 0,4 a 0,7 g/ml;

Scoralite 1A (disponible en Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño medio de partícula de 5 a 20  $\mu\text{m}$ , una densidad volumétrica aparente de 0,7 a 1,0 g/ml y un área superficial específica de 0,6  $\text{m}^2/\text{g}$ ;

Scoralite 1 B (disponible en Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño medio de partícula de 10-25  $\mu\text{m}$ , una densidad volumétrica aparente de 0,9 a 1,2 g/ml y un área de superficie específica de 0,4 a 0,6  $\text{m}^2/\text{g}$ ;

Scoralite 1 A + B (disponible en Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño de partícula medio de 7-25  $\mu\text{m}$ , una densidad volumétrica aparente de 0,7 a 1,2 g/ml y un área de superficie específica de entre 0,35 y 0,8  $\text{m}^2/\text{g}$ ;

Pharmacarb LL (disponible en Chr. Hansen, Mahawah New Jersey) tiene un tamaño de partícula medio de 12 a 16  $\mu\text{m}$ , una densidad volumétrica aparente de 1,0 a 1,5 g/ml y un área superficial específica de 0,7  $\text{m}^2/\text{g}$ ;

Sturcal H tiene un tamaño medio de partícula de aprox. 4  $\mu\text{m}$  y una densidad aparente de 0,48 a 0,61 g/ml;

Sturcal F tiene un tamaño medio de partícula de aprox. 2,5  $\mu\text{m}$  y una densidad aparente de 0,32 a 0,43 g/ml;

Sturcal M tiene un tamaño medio de partícula de 7  $\mu\text{m}$ , una densidad volumétrica aparente de 0,7 a 1,0 g/ml y un área superficial específica de 1,0  $\text{m}^2/\text{g}$ ;

Mikhart 10, SPL, 15, 40 y 65 (disponibles en Provencale, Provencale, Francia);

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

Mikhart SPL tiene un tamaño de partícula medio de 20  $\mu\text{m}$ ;

Mikhart 15 tiene un tamaño medio de partícula de 17  $\mu\text{m}$ ;

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

Mikhart 65 tiene un tamaño medio de partícula de 60  $\mu\text{m}$  y una densidad aparente de 1,25 hasta 1,7 g/ml;

Omyapure 35, (disponible en Omya SAS, París, Francia) tiene un tamaño medio de partícula de 5-30  $\mu\text{m}$  y un área superficial específica de 2,9  $\text{m}^2/\text{g}$ ;

Socal P2PHV (disponible en Solvay, Bruselas, Bélgica) tiene un tamaño medio de partícula de 1,5  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,28 g/ml y un área superficial específica de 7,0  $\text{m}^2/\text{g}$ ;

Calci Pure 250 fuerte, Calci Pure 250 extra fuerte y Calci Pure GCC HD 212 con un tamaño medio de partícula de



10-30  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,9 a 1,2 g/ml y un área superficial específica de 0,7  $\text{m}^2/\text{g}$  (disponibles en Particle Dynamic Inc., St. Louis Montana).

5 El contenido del compuesto que contiene calcio en un comprimido fabricado de acuerdo con la presente invención está en un intervalo del aproximadamente 50 % al aproximadamente 90 % p/p tal como, por ejemplo, del aproximadamente 55 % al aproximadamente 90 % p/p, del aproximadamente 60 % al aproximadamente 85 % p/p, del aproximadamente 65 % al aproximadamente 80 % p/p o del aproximadamente 70 % al aproximadamente 75 % p/p.

10 Normalmente, la dosis de calcio a efectos terapéuticos o profilácticos es de aproximadamente 350 mg (por ejemplo, recién nacidos) a aproximadamente 1.200 mg (mujeres lactantes) diariamente. La cantidad del compuesto que contiene calcio de los comprimidos se puede ajustar para que los comprimidos sean adecuados para una administración de 1-4 veces al día, preferentemente de una o dos veces al día.

El experto en la materia sabrá cómo ajustar la composición y los diversos parámetros del procedimiento con el fin de obtener un producto que contenga calcio deseado.

15 En el caso de que se deseen incluir otras sustancias activas además del compuesto que contiene calcio, el procedimiento también puede comprender una etapa de adición de una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas al granulado obtenido.

Dichas sustancias incluyen uno o más nutrientes tales como, por ejemplo, una o más vitaminas o minerales. En una realización específica, la sustancia activa adicional es una vitamina D tal como, por ejemplo, vitamina D<sub>3</sub>, vitamina D<sub>2</sub> o derivados de las mismas.

#### 20 *Vitamina D u otras sustancias activas*

Un material particulado, así como un comprimido obtenido de acuerdo con la invención pueden comprender además una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa. Son de particular interés uno o más compuestos de vitamina D. Los ejemplos no limitantes son vitamina D<sub>3</sub> seca, 100 CWS disponible en DSM, y vitamina D<sub>3</sub> seca 100 GFP disponible en BASF.

25 Un material particulado o comprimido fabricado de acuerdo con la invención puede comprender otras sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa adicional, o puede contener uno o más nutrientes tales como, por ejemplo, una o más vitaminas o minerales. Son de interés específico, por ejemplo, vitamina B, vitamina C, vitamina D y/o vitamina K, y minerales como, por ejemplo, cinc, magnesio, selenio etc.

30 Son de particular interés uno o más compuestos de vitamina D tales como, por ejemplo, Vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y Vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), incluyendo vitamina D<sub>3</sub> seca, 100 CWS disponible en DSM, y vitamina D<sub>3</sub> seca 100 GFP disponible en BASF.

35 Además de su acción sobre la homeostasis del calcio y del esqueleto, la vitamina D participa en la regulación de varios sistemas principales del cuerpo. Las acciones de la vitamina D son mediadas en el genoma por un complejo formado por 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D, producido principalmente en el riñón, con el receptor de la vitamina D (VDR). Este último se distribuye ampliamente en muchos tipos de células. El complejo de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D/VDR tiene importantes funciones reguladoras en la diferenciación celular y en el sistema inmunológico. Algunas de estas acciones dependen probablemente de la capacidad de ciertos tejidos diferentes al riñón para producir 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D localmente y actuar como una paracrina (Adams J. S. *et al.* "Endocrinology" 1996; 137:4514-7).

40 En los seres humanos, la deficiencia de vitamina D provoca raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. La anomalía básica es un retraso en la tasa de mineralización del osteoide según lo establecido por los osteoblastos (Peacock M. London Livingstone, 1993:83-118). No está claro si este retraso se debe a un fallo de un mecanismo dependiente de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D en los osteoblastos o a la reducción del suministro de calcio y de fosfato como consecuencia de la mala absorción, o a una combinación de ambos factores. Junto al retraso de la mineralización, hay una reducción del suministro de calcio y fosfato, un hiperparatiroidismo secundario severo con hipocalcemia e hipofosfatemia y un aumento de la renovación ósea.

45 La insuficiencia de vitamina D, la fase preclínica de la deficiencia de vitamina D, también causa una reducción en el suministro de calcio e hiperparatiroidismo secundario, aunque en un grado más leve que el descubierto con la deficiencia. Si este estado persiste, se produce osteopenia crónica. El proceso bioquímico subyacente a este estado de insuficiencia de calcio es probablemente un nivel inapropiado de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D debido a una reducción de su sustrato 25-OHD (Francis R. M. *et al.*, *Eur J Clin Invest* 1983; 13:391-6). El estado de insuficiencia de la vitamina D es más común en los ancianos. Con la edad, se produce una disminución de 25-OH vitamina D en suero debido a la disminución de la exposición a la luz solar y la posible disminución de la síntesis cutánea. Por otra parte, en los ancianos, la afección se agrava por una disminución de la ingesta de calcio y una disminución paradójica de la absorción del calcio. La reducción de la función renal asociada a la edad que da lugar a la reducción de la producción de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D renal puede ser un factor contribuyente. Hay una serie de estudios sobre los efectos de los suplementos de vitamina D en la pérdida ósea en las personas mayores. Algunos son sin

- 5 suplementos de calcio y otros son con suplementos de calcio. De los estudios, se desprende que aunque la complementación de vitamina D es necesaria para revertir la deficiencia y la insuficiencia, proporcionar complementación de calcio es aún más importante en lo que se refiere al esqueleto, ya que el principal defecto del esqueleto es la deficiencia de calcio. En el material bibliográfico basado en ensayos clínicos, los recientes hallazgos sugieren tendencias a la necesidad de dosis más altas de vitamina D para los pacientes de edad avanzada (Compston J. E BMJ 1998; 317: 1466-1467). Un estudio cuasi aleatorizado abierto de inyecciones anuales de 150.000 a 300.000 UI de vitamina D (correspondientes a aprox. 400-800 UI/día) mostró una reducción significativa de la tasa total de fracturas, pero no de la tasa de fracturas de cadera en los pacientes tratados (Heikinheimo R. J. *et al. Calcif Tissue Int* 1992, 51:105-110).
- 10 De lo anterior, se desprende que una combinación de calcio y vitamina D es de interés. Las cantidades diarias recomendadas (CDR) de calcio y vitamina D<sub>3</sub> son las siguientes (Comisión Europea. Informe sobre la osteoporosis en la Comunidad Europea. Acción para la prevención. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, Luxemburgo 1998):

Grupo de edad (años)	Calcio (mg)*	Vitamina V <sub>3</sub> (µg)
Recién nacidos	0-0,5	10-25
	0,5-10	10-25
Niños	1,0-3,0	10
	4,0-7,0	0-10
	8,0-10	0-10
Hombres	11-17	0-10
	18-24	0-15
	25-65	0-10
	+65	10
Mujeres	11-17	0-15
	18-24	0-10
	25-50	0-10
	51-65	0-10
	+65	10
Mujeres embarazadas	700-900	10
Madres lactantes	1.200	10

\*La CDR de calcio varía de un país a otro, y se está volviendo a evaluar en muchos países

#### *Excipientes farmacéuticamente aceptables*

- 15 En el presente contexto, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" pretende indicar cualquier material que sea inerte en el sentido de que no tenga sustancialmente ningún efecto terapéutico y/o profiláctico en sí. Se puede añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable a la sustancia farmacológica activa con el fin de hacer posible la obtención de una composición farmacéutica que tenga propiedades técnicas aceptables. Aunque los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden tener alguna influencia sobre la liberación de la sustancia farmacológica activa, los materiales útiles para la obtención de una liberación modificada no se incluyen en la presente definición.
- 20

- El compuesto que contiene calcio (en el presente contexto: carbonato de calcio) y el polialcohol también se pueden mezclar con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables antes o después de la compactación con rodillo. Dichos excipientes incluyen los usados normalmente en la formulación de formas de dosificación sólidas tales como, por ejemplo, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, incluyendo edulcorantes, agentes ajustadores del pH, agentes estabilizadores, etc.
- 25

- Por lo general, los disgregantes se seleccionan del grupo que consiste en: croscarmelosa sódica (un polímero reticulado de carboximetilcelulosa sódica), crospovidona, almidón NF; polacrilina de sodio o de potasio y glicolato de almidón de sodio. Los expertos en la materia apreciarán que es deseable que los comprimidos compresibles se desintegren en 30 minutos, más deseable en 10 min, lo más deseable en 5 min; por lo tanto, el desintegrante usado preferentemente produce la desintegración del comprimido en 30 minutos, más preferentemente en 10 min y lo más preferentemente en 5 min.
- 30

- Los ejemplos de disgregantes que se pueden usar son, por ejemplo, derivados de celulosa, incluyendo celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (por ejemplo, LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH30); almidones, incluyendo almidón de patata; croscarmelosa de sodio (es decir, sal de sodio de carboximetilcelulosa
- 35

reticulada; por ejemplo, Ac-Di-Sol®); ácido alginico o alginatos; polivinilpirrolidona insoluble (por ejemplo, Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10), carboximetil-almidón sódico (por ejemplo, Primogel® y Explotab®).

5 Se pueden incorporar cargas/diluyentes/aglomerantes tales como polioles, sacarosa, sorbitol, manitol, Erythritol®, Tagatose®, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización,  $\alpha$ -lactosa,  $\beta$ -lactosa, Tabletose®, varios grados de Pharmatose®, Microtose o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (por ejemplo, varios grados de Avicel® tales como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® y Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución) (por ejemplo, L-HPC-CH31, L-HPC-LH11, LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH30), dextrinas, maltodextrinas (por ejemplo, Lodex® 5 y Lodex® 10),  
10 almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), cloruro de sodio, fosfato de sodio, sulfato de calcio, carbonato de calcio.

En las composiciones farmacéuticas fabricadas de acuerdo con la presente invención, han demostrado ser muy adecuadas, especialmente, la celulosa microcristalina, la L-hidroxipropilcelulosa, las dextrinas, las maltodextrinas, los almidones y los almidones modificados.

15 En una realización específica de la invención, el compuesto que contiene calcio se puede compactar con rodillo junto con uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, o se puede añadir un aglutinante después de la compactación con rodillo. Los aglutinantes adecuados incluyen los que se usan habitualmente en el campo farmacéutico, aunque los aglutinantes habitualmente empleados en procedimientos de granulación en húmedo  
20 tienden a no poder funcionar en la misma medida, ya que esencialmente no hay líquido presente durante la aglomeración.

Más específicamente, los ejemplos incluyen derivados de celulosa incluyendo metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC, L-HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa microcristalina (MCC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), etc.; mono-, di-, oligo-, polisacáridos, incluyendo dextrosa, fructosa, glucosa, isomaltosa, lactosa, maltosa, sacarosa, tagatosa, trehalosa, inulina y maltodextrina; polioles, incluyendo polialcoholes tales como, por ejemplo,  
25 lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol e inositol; polivinilpirrolidona incluyendo Kollidon K30, Kollidon 90F o Kollidon VA64 y proteínas incluyendo caseína.

Se pueden emplear tensioactivos tales como tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, monoisostearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monooleato de glicerilo y alcohol polivinílico), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, docusato de sodio y laurilsulfato de sodio) y tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cetrimida) o mezclas de los mismos.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir colorantes, agentes aromatizantes y agentes tampón.

35 Los comprimidos pueden comprender un edulcorante seleccionado del grupo que consiste en dextrosa, fructosa, glicerina, glucosa, lactitol, lactosa, maltosa, sacarosa, tagatosa, trehalosa, alitamo, aspartamo, acesulfamo de potasio, ácido ciclámico, sal ciclámico (por ejemplo, ciclámico de calcio, ciclámico de sodio), sucralosa, neoesperidina dihidrocalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina (por ejemplo, sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio) y mezclas de los mismos.

40 Los comprimidos obtenidos mediante un procedimiento de la invención pueden estar provistos de un revestimiento a condición de que el revestimiento no retrase sustancialmente la liberación de la sustancia farmacológicamente activa de la composición. Normalmente, se puede emplear un revestimiento de película.

Si se desea, se pueden añadir a la composición aromatizantes conocidos y colorantes FD & C conocidos.

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos, sin que la invención se limite a los mismos.

## 45 Ejemplos

### Ejemplo 1 (Referencia)

#### Ensayo de capacidad de compactación de diferentes polialcoholes

Se comprimieron comprimidos que comprendían bien Neosorb P100T, Sorbidex P1666B0, Isomalt ST-PF, Maltisorb P90, Mannitol 60 o Xylitol CM50 en una sola prensa de comprimidos con punzones Fette Exacta 1/F instrumentada,  
50 registrándose únicamente la fuerza máxima de compresión aplicada sobre el punzón superior.

Antes de la compresión de cada comprimido, se lubricaron las puntas de los punzones y el orificio de la matriz con una suspensión al 5 % de estearato de magnesio en acetona. Antes de comprimir el comprimido, se permitió la evaporación de la acetona.

Se pesó el polialcohol, se transfirió al orificio de la matriz y luego se comprimió, véase la Tabla 1. Inmediatamente después de la expulsión del comprimido, se analizó la resistencia a la compresión.

Tabla 1

Polialcohol	Nombre comercial	Peso compactado
Sorbitol	Neosorb P100T	530 mg
	Sorbidex P1666BO	400 mg
Isomaltosa	Isomalt ST-PF	400 mg
Maltitol	Maltisorb P90	400 mg
Manitol	Mannitol 60	400 mg
Xilitol	Xylitol CM50	400 mg

5 Se supuso que la resistencia a la compresión de los polialcoholes del comprimido obtenido es independiente del tamaño de partícula y esto se ensayó usando sorbitol que tenía dos tamaños medios de partícula diferentes, 38  $\mu\text{m}$  y 110  $\mu\text{m}$ . En la Figura 1 (cada punto es la media de tres mediciones), se ve que la suposición era correcta. Por lo tanto, el ensayo del tamaño de partícula no se repitió para el resto de polialcoholes.

10 En la figura 1, se puede observar que el sorbitol tiene la mejor capacidad de compactación, lo que resulta en la pendiente más pronunciada de la correlación entre la fuerza de compresión y resistencia a la compresión. Al sorbitol, le sigue la isomaltosa. El maltitol, manitol y xilitol tienen una muy baja capacidad de compactación.

La máquina de tableteado usada está dotada de un sistema de adquisición de datos que, como mínimo, mide la fuerza de compactación aplicada. Sin embargo, se puede usar cualquier máquina de tableteado, a condición de que se pueda medir la fuerza de compactación aplicada.

15 La resistencia a la compresión se ha medido mediante el uso de un Schleuniger-2E de la empresa Dr. Schleuniger y se ha determinado como la media de las mediciones de la resistencia a la compresión de 10 comprimidos individuales.

## Ejemplo 2

### Influencia sobre la estabilidad de disolución de una mezcla de polialcoholes aglutinantes y no aglutinantes combinada con lubricación interna o externa

20 En el presente ejemplo, se ha seleccionado el sorbitol como polialcohol aglutinante y el maltitol como polialcohol no aglutinante.

Tabla 2: Composición de los comprimidos (%)

Experimento	Carbonato de calcio	Sorbitol	Maltitol	MCC	Croscarmelosa	Aromatizante	Edulcorante	Estearato de Mg
23	72,59	8,94	13,41	3,25	1,16	0,58	0,06	0,00

En base a un tamaño de lote de aproximadamente 20 kg, se fabrican los comprimidos de acuerdo con la Tabla 3 de la siguiente manera:

25 Se rompen los conglomerados de sorbitol y manitol mediante el uso de un molino Quadro Comill. Tras ello, se mezclan estos con carbonato de calcio mediante el uso de un mezclador de tambor. Se compacta esta mezcla con rodillo mediante el uso de un compactador de rodillo 3W-Polygran de Gerteis basado en los siguientes parámetros: separación de aprox. 3,5 mm, fuerza de compactación (fija) de 12 kN/cm, velocidad de los rodillos de 5 rpm, tamaño del tamiz de 1,5 mm. El resto de excipientes se mezcla con el granulado obtenido de este modo mediante el uso de un mezclador de tambor. Se comprime esta mezcla final en comprimidos usando una prensa de comprimidos giratoria Fette 2090, en la que la fuerza de compresión del diseño de los punzones con forma de cápsula (18,9 mm x 9,4 mm) se aplica a una resistencia a la compresión de 11 kP, masa de los comprimidos de 1.728 mg. Se ha añadido estearato de magnesio externamente mediante el uso de un sistema de pulverización de estearato de magnesio PKB2 que pulveriza el estearato de magnesio sobre los punzones de comprimidos.

30

35

La liberación del calcio ha sido analizada mediante ensayos de disolución usando el aparato 2 (paleta) de la farmacopea europea, rotación de 70 rpm, HCl 0,1 N y 37 °C, midiéndose en 3 comprimidos. Esto se ha llevado a

cabo inicialmente y tras 14 días de almacenamiento en placas petri abiertas a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR). Este ensayo, en general, se aplica para analizar si la composición es estable con respecto al perfil de disolución.

Los resultados de los ensayos de disolución se muestran en la Figura 2.

- 5 En esta figura, se puede observar que para la adición externa de estearato de magnesio, la disolución no se ve afectada por el almacenamiento para las relaciones analizadas entre sorbitol/maltitol.

### Ejemplo 3

#### Influencia sobre la estabilidad de disolución de una mezcla de polialcoholes aglutinantes y no aglutinantes combinada con lubricación interna o externa

- 10 En el presente ejemplo, se ha seleccionado sorbitol como el polialcohol aglutinante y manitol como polialcohol no aglutinante.

Tabla 3: Composiciones de los comprimidos (%)

Experimento	Carbonato de calcio	Sorbitol	Manitol	MCC	Croscar-melosa	Aromatizante	Edulcorante	Estearato de Mg
1	72,34	22,28	0	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
2	72,34	17,82	4,46	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
3	72,34	13,37	8,91	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
4	72,34	8,91	13,37	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
5	72,34	4,46	17,82	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
6	72,59	22,36	0,00	3,25	1,16	0,58	0,06	0
7	72,59	17,89	4,47	3,25	1,16	0,58	0,06	0
8	72,59	13,41	8,94	3,25	1,16	0,58	0,06	0
9	72,59	8,94	13,41	3,25	1,16	0,58	0,06	0
10	72,59	4,47	17,89	3,25	1,16	0,58	0,06	0

- 15 En base a las composiciones de la Tabla 3, se producen comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 2. Sin embargo, para los comprimidos del experimento 1-5, el estearato de magnesio se ha añadido internamente, lo que produce una masa de los comprimidos de 1.728 mg, mientras que para el experimento 6-10, el estearato de magnesio se ha añadido externamente mediante el uso de un sistema de pulverización de estearato de magnesio PKB2 que pulveriza el estearato de magnesio sobre los punzones de comprimidos, produciendo una masa de los comprimidos de 1.722 mg.

- 20 En el Experimento 1-5, el contenido de estearato de magnesio fue de aproximadamente 6 mg por comprimido, correspondiente al aproximadamente 0,35 % p/p. En los Experimentos 6-10, se depositaron aproximadamente 30-50 µg de estearato de magnesio sobre la superficie de los comprimidos durante la compresión.

- 25 El ensayo de disolución se ha llevado a cabo de acuerdo con el Ejemplo 2. Los perfiles de disolución resultantes se pueden ver en las Fig. 3 y 4. En estas figuras, se puede observar que cuando se añade estearato de magnesio internamente (en la formulación del comprimido) los perfiles de disolución, Fig. 2, no son afectados inicialmente por la cantidad de sorbitol de la formulación. Sin embargo, ya después de 14 días, la cantidad de sorbitol se vuelve fundamental, generando perfiles de disolución insatisfactorios para el experimento 1-3. No obstante, si se añade estearato de magnesio externamente, la cantidad de sorbitol no tiene impacto en la estabilidad de la disolución, Fig. 3.

- 30 Los Ejemplos 2 y 3 ilustran que, si se añade estearato de magnesio internamente, los perfiles de disolución, aún siendo aceptables inicialmente, cuando se almacenan, se verán afectados por la relación entre los polialcoholes aglutinantes y no aglutinantes. Si el estearato de magnesio se añade externamente, esta relación no tiene impacto en la disolución de los comprimidos después del almacenamiento.

### Ejemplo 4

#### Influencia sobre la estabilidad de disolución de una mezcla de dos polialcoholes aglutinantes combinada con lubricación interna o externa

- 35 En el presente ejemplo, se han seleccionado el sorbitol y la isomaltosa como los polialcoholes aglutinantes.

Tabla 4: Composiciones de los comprimidos (%)

Experimento	Carbonato de calcio	Sorbitol	Isomaltosa	MCC	Croscarmelosa	Aromatizante	Edulcorante	Estearato de Mg
11	72,34	16,72	5,56	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
12	72,34	11,14	11,14	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
13	72,34	8,51	13,77	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
14	72,34	5,61	16,67	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
15	72,34	2,55	19,73	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
16	72,34	0	22,28	3,24	1,16	0,58	0,06	0,35
17	72,59	16,78	5,57	3,25	1,16	0,58	0,06	0
18	72,59	11,18	11,18	3,25	1,16	0,58	0,06	0
19	72,59	8,54	13,82	3,25	1,16	0,58	0,06	0
20	72,59	5,63	16,72	3,25	1,16	0,58	0,06	0
21	72,59	2,56	19,80	3,25	1,16	0,58	0,06	0
22	72,59	0	22,36	3,25	1,16	0,58	0,06	0

En base a la composición de la Tabla 4, se producen comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 2.

5 Sin embargo, en los comprimidos del experimento de 11-16, el estearato de magnesio se ha añadido internamente, produciendo una masa de los comprimidos de 1.728 mg, mientras que para el experimento 17-22, el estearato de magnesio se ha añadido externamente mediante el uso de un sistema de pulverización de estearato de magnesio PKB2 que pulveriza el estearato de magnesio en los punzones de comprimidos, generando una masa de los comprimidos de 1.722 mg.

El ensayo de disolución se ha llevado a cabo de acuerdo con el Ejemplo 2. Los perfiles de disolución resultantes se pueden ver en las Fig. 5 y 6.

10 En estas figuras, se puede observar que, cuando el estearato de magnesio se añade internamente (en la formulación del comprimido), los perfiles de disolución, Fig. 5, no son inicialmente afectados por la relación entre el sorbitol y la isomaltosa en la formulación. Sin embargo, ya después de 14 días de almacenamiento a 25 °C y 60 % de HR en placas petri abiertas, la cantidad de sorbitol se vuelve fundamental, generando perfiles de disolución insatisfactorios para todo el experimento. Además, incluso eliminando el sorbitol por completo de la formulación, el almacenamiento produce un perfil de disolución subóptimo a pesar de que la reducción de la cantidad de sorbitol sí reduce el impacto.

15 En contraste con lo observado en el Ejemplo 3, para la adición externa de estearato de magnesio, solo una baja cantidad de sorbitol conduce a un perfil de disolución no afectado por el almacenamiento de los comprimidos a 25 °C y HR del 60 % en placas petri abiertas, Fig 6.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de preparación de un comprimido que comprende al menos el 50 % p/p de carbonato de calcio, procedimiento que comprende:
  - 5 i) proporcionar una composición particulada que comprende a) carbonato de calcio, b) un polialcohol aglutinante seleccionado de entre sorbitol o isomaltosa, o combinaciones de los mismos, c) un polialcohol no aglutinante seleccionado de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos y d) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que no sean estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico; y
  - 10 ii) comprimir dicha composición usando una máquina de tableteo dotada al menos de un par de punzones y matrices, en la que el par de punzones y matrices, antes de llenar la matriz con dicha composición particulada, se pulveriza con una composición que comprende un lubricante seleccionado de entre estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico, o combinaciones de los mismos.
  
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición particulada es preparada mediante las etapas de:
  - 15 i) compactar con rodillo dicho carbonato de calcio, y dicho polialcohol aglutinante y dicho polialcohol no aglutinante para obtener un granulado compactado con rodillo; y
  - ii) mezclar uno o más de dichos excipientes farmacéuticamente aceptables en un mezclador.
  
3. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la concentración total de polialcoholes presente en la composición del comprimido es del aproximadamente 15 % al aproximadamente 35 % p/p.
  
- 20 4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la concentración total de polialcoholes presente en la composición del comprimido es del aproximadamente 20 % al aproximadamente 25 % p/p.
  
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración total de polialcohol/es no aglutinante/s presente/s es al menos del 1 % p/p, como al menos del 2 % p/p, al menos del 3 % p/p o al menos del 4 % p/p.
  
- 25 6. Un comprimido de carbonato de calcio obtenible mediante un procedimiento según lo reivindicado en las reivindicaciones 1-5.
  
7. Un comprimido de carbonato de calcio que contiene al menos el 50 % p/p de carbonato de calcio; un polialcohol aglutinante seleccionado de entre sorbitol o isomaltosa, o combinaciones de los mismos; un polialcohol no aglutinante seleccionado de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos, en el que un lubricante seleccionado de entre estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico solamente está presente en la superficie más externa (exterior) del comprimido.
  
- 30 8. Un comprimido de carbonato de calcio que contiene:
  - 70-75 % p/p de carbonato de calcio;
  - 35 4-25 % p/p de uno o más polialcoholes aglutinantes seleccionados de entre sorbitol o isomaltosa, o combinaciones de los mismos;
  - 4-25 % p/p de uno o más polialcoholes no aglutinantes seleccionados de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos;
  - 40 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que dichos excipientes no son lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;
  - 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;
  - 0,001-0,01 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;
  - con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p, y en el que el contenido de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico solamente está presente en la superficie más externa (exterior)
  - 45 del comprimido.
  
9. Un comprimido de carbonato de calcio que contiene:
  - 70-75 % p/p de carbonato de calcio;
  - 4-25 % p/p de sorbitol;
  - 4-25 % p/p de uno o más de entre manitol, maltitol o xilitol;
  - 50 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que dichos excipientes no son lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;
  - 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;
  - 0,001-0,01 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;
  - con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p, y en el que el contenido de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico solamente está presente en la superficie más externa (exterior)
  - 55 del comprimido.

del comprimido.

10. Un comprimido de carbonato de calcio que contiene:

- 5 70-75 % p/p de carbonato de calcio;  
 4-25 % p/p de isomaltosa;  
 4-25 % p/p de uno o más de entre manitol, maltitol o xilitol;  
 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que dichos excipientes no son lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;  
 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares; y  
 0,001-0,01 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;  
 10 con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p, y en el que el contenido de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico solamente está presente en la superficie más externa (exterior) del comprimido.

11. Un comprimido de carbonato de calcio que contiene:

- 15 70-75 % p/p de carbonato de calcio;  
 10-25 % p/p de uno o más polialcoholes aglutinantes seleccionados de entre sorbitol o isomaltosa, o combinaciones de los mismos;  
 4-15 % p/p de uno o más polialcoholes no aglutinantes seleccionados de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos;  
 20 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que dichos excipientes no son lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio ni ácido esteárico;  
 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;  
 0,001-0,01 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;  
 25 con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p, y en el que el contenido de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico solamente está presente en la superficie más externa (exterior) del comprimido.

12. Un comprimido de carbonato de calcio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11 preparado mediante un procedimiento según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

13. Un procedimiento para la preparación de un comprimido que comprende al menos el 70 % p/p de carbonato de calcio, procedimiento que comprende:

- 30 i) compactar con rodillo a) carbonato de calcio, b) un polialcohol aglutinante seleccionado de entre sorbitol o isomaltosa y c) un polialcohol no aglutinante seleccionado de entre manitol, maltitol o xilitol para obtener un granulado compactado con rodillo;  
 ii) añadir un lubricante y, opcionalmente, uno o más de dichos excipientes farmacéuticamente aceptables en un mezclador; y  
 35 iii) comprimir dicha composición usando una máquina de tableteo;

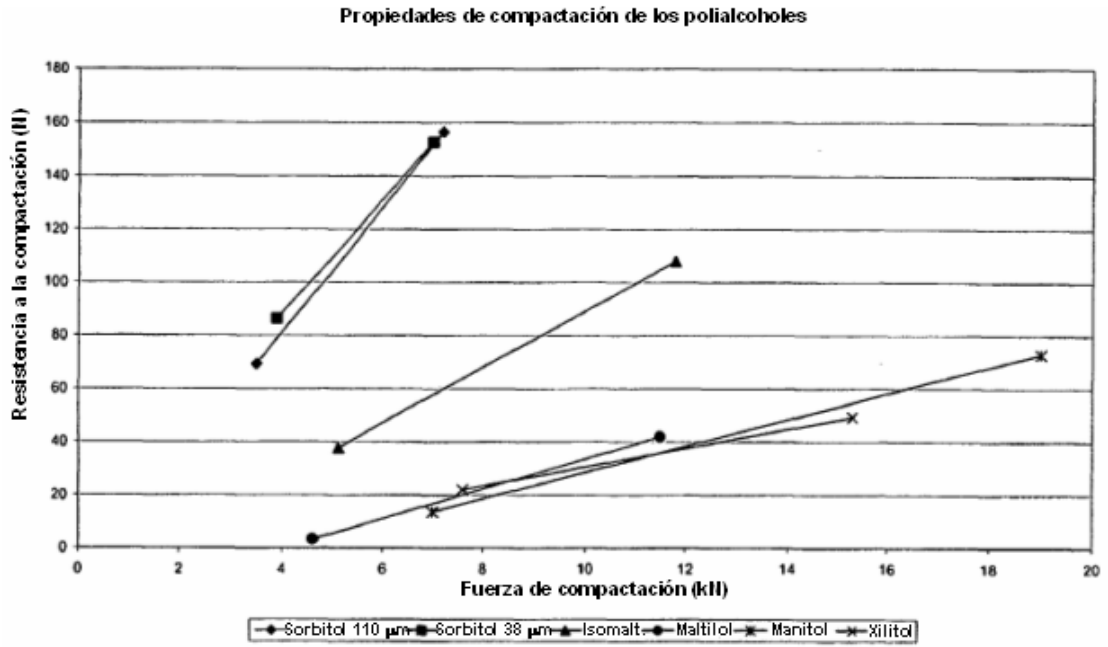
a condición de que la concentración de sorbitol de la composición del comprimido no supere el 10 % p/p.

14. Un comprimido de carbonato de calcio obtenible mediante el procedimiento según lo reivindicado en la reivindicación 13.

15. Un comprimido de carbonato de calcio que contiene:

- 40 70-75 % p/p de carbonato de calcio;  
 2-10 % p/p de uno o más polialcoholes aglutinantes seleccionados de entre sorbitol o isomaltosa;  
 4-25 % p/p de uno o más polialcoholes no aglutinantes seleccionados de entre manitol, maltitol o xilitol, o combinaciones de los mismos;  
 2-10 % p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que dichos excipientes no son lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;  
 45 0-2 % p/p de uno o más aromatizantes, edulcorantes artificiales o similares;  
 0,35 % p/p de estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico;  
 con la condición de que la cantidad total corresponda al 100 % p/p.





**FIG. 1**

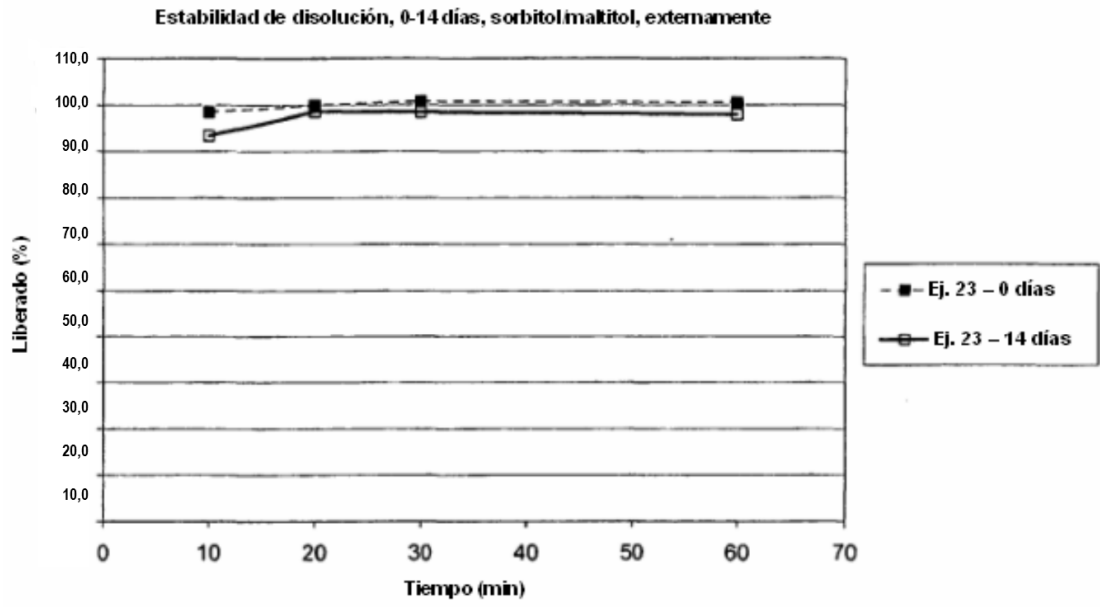


FIG. 2

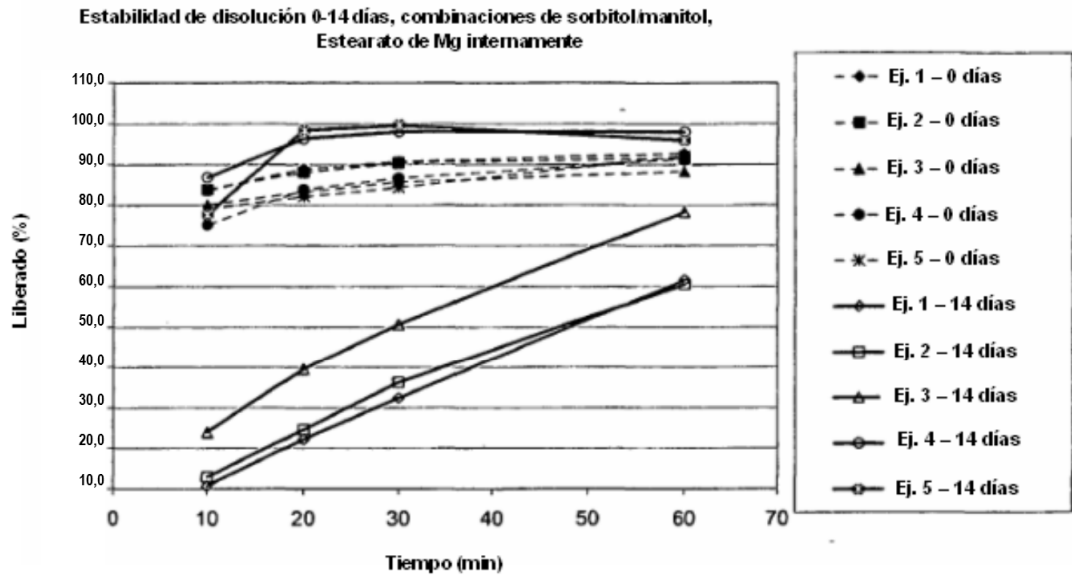
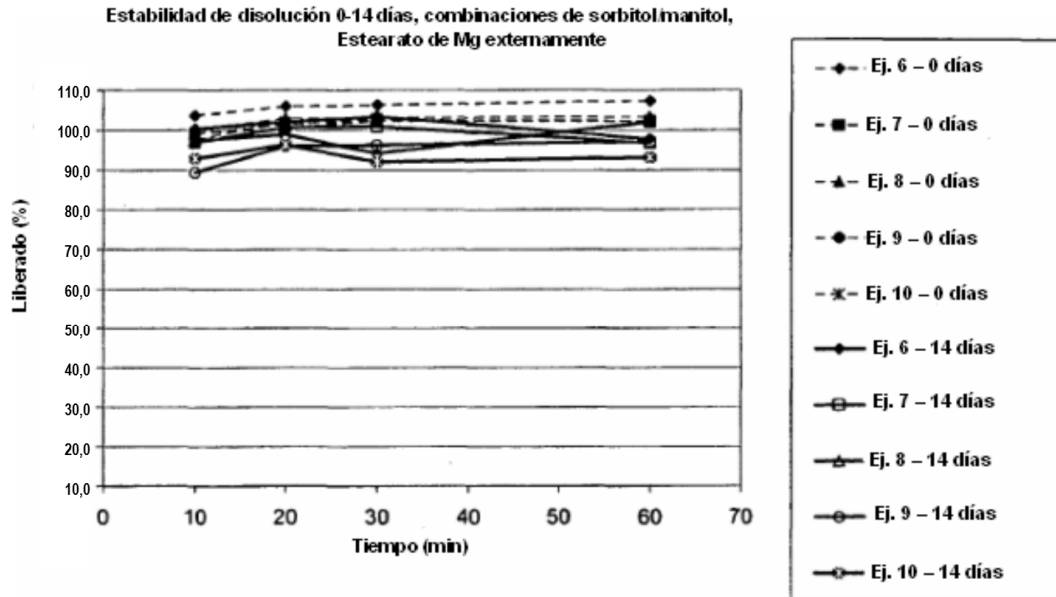
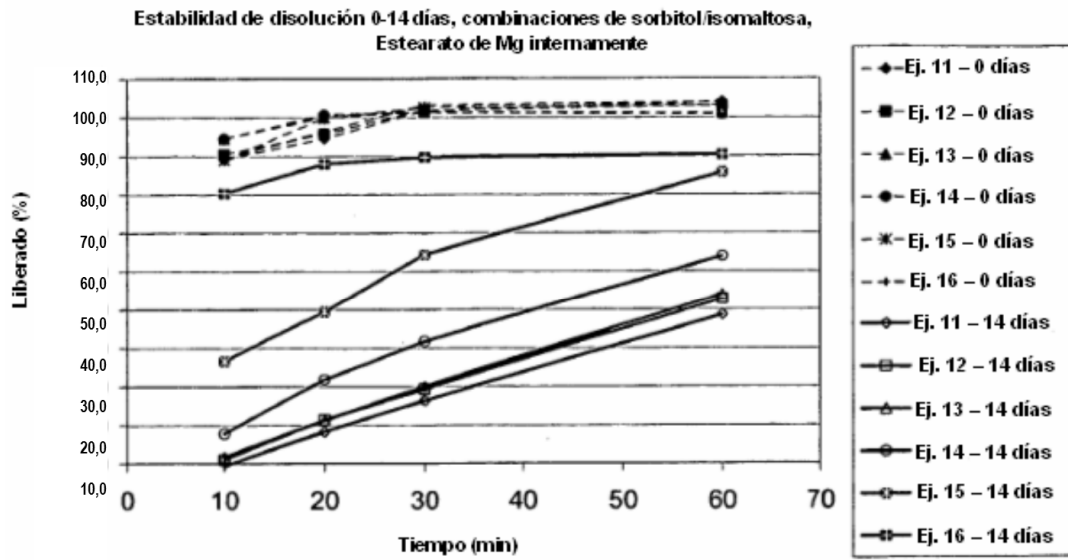


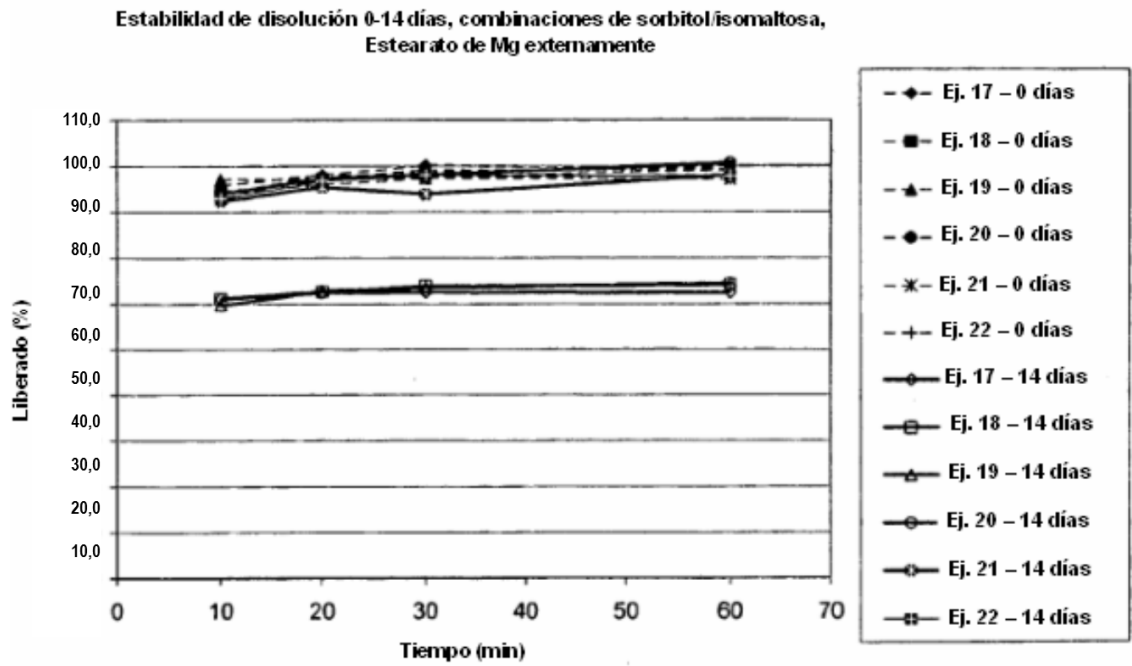
FIG. 3



**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**