

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 600**

51 Int. Cl.:

A23L 1/302 (2006.01)
A23L 1/304 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2008 E 08729858 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2111126**

54 Título: **Estabilidad mejorada en complementos vitamínicos y minerales**

30 Prioridad:

15.02.2007 US 706923

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

17.01.2014

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**GOLDBERG, ALAN M.;
DILLS, STEVEN;
MARK, WILLIAM;
SUTTON, BRUCE y
BYERLEY, CHAD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 438 600 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

Estabilidad mejorada en complementos vitamínicos y minerales

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de complemento nutricional. Más particularmente, la presente invención proporciona una composición y un procedimiento para reducir la degradación en complementos vitamínicos y minerales asociada con el oscurecimiento y/o moteado de los comprimidos de complemento nutricional multicomponente a lo largo del tiempo.

Antecedentes de la invención

10 Desde hace tiempo se ha establecido que diversos compuestos químicos, típicamente denominados vitaminas y minerales, proporcionan un valor significativo para mantener saludable a un individuo y/o para tratar afecciones médicas específicas, incluso administrados en cantidades relativamente pequeñas. El cuerpo humano no puede sintetizar la mayoría de las vitaminas y minerales que son esenciales para su mantenimiento. Por tanto, las vitaminas y los minerales deben obtenerse de fuentes externas. Las dos fuentes externas más habituales son los alimentos y los complementos nutricionales. Como la mayoría de las personas no ingieren alimentos que regularmente proporcionen las exigencias diarias necesarias de vitaminas y minerales, la complementación nutricional de vitaminas y minerales se ha convertido en un procedimiento reconocido de normas médicas y de salud de cumplimiento aceptado.

15 Las preparaciones de vitaminas y minerales pueden administrarse para tratar afecciones médicas específicas o como complementos nutricionales generales. Dado que existen diversas vitaminas y minerales que son necesarias y dado que las cantidades diarias necesarias son relativamente pequeñas, es conveniente administrar mezclas de vitaminas y minerales en forma de comprimidos o cápsulas como un complemento general. Típicamente, la dosis diaria de complementos multivitamínicos y minerales disponibles en el comercio son de uno o dos comprimidos o cápsulas al día. No es raro que dichas composiciones incluyan dos docenas o más de nutrientes además de los excipientes necesarios para constituir la forma de dosificación. Por ejemplo, los documentos US6440450, US6361800, US6039978, WO03/043608 y EP0891776 desvelan dichas preparaciones de vitaminas y minerales.

20 Por consiguiente, no es sorprendente que, en estas mezclas complejas, puedan producirse interacciones químicas indeseables. Las más habituales de estas reacciones son las reacciones de degradación que conducen a disminuir la potencia de los nutrientes afectados y también pueden oscurecer la composición o desarrollar manchas oscuras antiestéticas. Las reacciones de oxidación son ejemplos de una forma habitual de reacciones de degradación. La presencia de agua también puede contribuir a la degradación, directamente o facilitando reacciones tales como reacciones de oxidación, por ejemplo.

25 Se ha observado que tanto el agua como los componentes vitamínicos hidrosolubles, tales como, el ácido ascórbico (vitamina C) y el alfa tocoferil acetato (vitamina E), por ejemplo, son susceptibles a la degradación química inducida por la humedad en las composiciones de complementos multicomponente. La oxidación del ácido ascórbico, promovida por la interacción del ácido ascórbico con iones metálicos polivalentes en una composición de complemento dietético y facilitada en presencia de agua, puede ocasionar el oscurecimiento y/o moteado de los comprimidos y tiempos de disgregación prolongados que pueden influir en la disponibilidad de los componentes para su utilización del organismo.

30 De manera convencional, se ha creído que el agua que contribuye a la degradación, es agua en el entorno próximo a la composición (por ejemplo, agua ambiental) y/o agua que está débilmente asociada con la superficie o áreas interfaciales de la composición. Por ejemplo, el producto de complementación nutricional disponible en el mercado, One-A-Day® Active, incluye una cláusula en cuanto a la conservación que dice: "Si entra exceso de humedad en el frasco, el hierro puede producir manchas en los comprimidos".

35 Por consiguiente, se han empleado desecantes para mejorar la estabilidad. Sin embargo, existen varios problemas con los desecantes: en primer lugar, el consumidor puede retirar los desecantes físicamente de un envase anulando el efecto beneficioso. En segundo lugar, a lo largo del tiempo, un desecante puede perder eficacia y/o tener limitaciones en cuanto a su capacidad para eliminar el agua absorbida. En tercer lugar, los desecantes encarecen el producto final.

40 También se ha utilizado la limitación del contenido de los comprimidos contra la exposición al agua ambiental empleando revestimientos para comprimidos. Aunque este procedimiento puede ocultar problemas desde un punto de vista del consumidor, los revestimientos de películas poliméricas utilizados hasta ahora no reducen de manera apreciable los problemas de moteado y/u oscurecimiento. La inspección de comprimidos caducados revestidos a menudo revela moteado u oscurecimiento central debajo del revestimiento.

45 50 55 Shah y col. en "A Study of the Chemical and Physical Stability of Ascorbic Acid, Folic Acid, and Thiamine Hydrochloride Tablets Formulated With Emcompress Standard®" publicaron que Emcompress Standard® (granulación de fosfato dicálcico dihidrato directamente compresible) induce la degradación química del ácido

ascórbico y la degradación física (con respecto a tiempos de disgregación) en comprimidos de clorhidrato de tiamina y ácido ascórbico. (Shah, D.H. & Aramblo, A., 1975, Drug Devel. & Ind. Pharm., 1, 459-505). La referencia atribuye estas inestabilidades a la humedad asociada con agua ambiental o con agua que está débilmente asociada con la superficie o áreas interfaciales de la composición.

- 5 Por consiguiente, dado que las reacciones de degradación promovidas por la humedad conducen a una pérdida de potencia y/o decoloración desagradable de los complementos nutricionales multicomponente que contienen iones minerales y vitaminas oxidables, se requiere una composición y/o procedimientos para reducir la degradación promovida por la humedad en los complementos nutricionales multicomponente.

Sumario de la invención

- 10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición multivitamínica y mineral que comprende al menos un metal polivalente y al menos una vitamina oxidable, en la que la composición carece sustancialmente de agua unida móvil, y en la que la composición comprende adicionalmente fosfato dicálcico anhidro. En una realización ejemplar, el al menos un metal polivalente se selecciona del grupo que consiste en hierro, magnesio, cinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño y cromo y combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar la vitamina oxidable se selecciona del grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, la composición está en forma de dosificación en comprimido.

- 20 Se proporciona un procedimiento para preparar una composición multivitamínica y mineral de la invención. El procedimiento comprende proporcionar al menos una vitamina oxidable, al menos un ion metálico polivalente y fosfato dicálcico anhidro; y combinar el al menos un ion mineral polivalente, la al menos una vitamina oxidable y el fosfato dicálcico anhidro para formar una composición, en el que la composición carece sustancialmente de agua unida móvil.

- 25 Se proporciona un procedimiento para reducir el moteado inducido por oxidación en un comprimido de complemento de composición multivitamínica y mineral. El procedimiento comprende combinar al menos un metal polivalente seleccionado del grupo que consiste en hierro, magnesio, cinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño y cromo y combinaciones de los mismos, y al menos una vitamina oxidable seleccionada del grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de los mismos; y fosfato dicálcico anhidro; para formar una composición en la que la composición carece sustancialmente de agua unida móvil.

Descripción detallada de la invención

- 35 La invención proporciona una composición de complemento nutricional que comprende al menos un metal polivalente, al menos una vitamina oxidable y fosfato dicálcico anhidro, con resistencia sustancialmente mejorada contra reacciones que conducen a oscurecimiento y/o moteado y contra reacciones que pueden reducir la potencia de las vitaminas oxidables. La invención también incluye procedimientos para constituir dicha composición y procedimientos para impedir o reducir la oxidación, mejorando la estabilidad de las vitaminas oxidables, y estabilizando el tiempo de disgregación de una composición de complemento nutricional multivitamínico y mineral.

- 40 Los inventores creen que, sin desear ligarse a teoría alguna, la minimización del agua absorbida –que tradicionalmente se pensaba que no estaba disponible para su participación en reacciones químicas en condiciones ambientales o casi ambientales - es importante para minimizar el moteado y/u oscurecimiento de las composiciones multivitamínicas y minerales que comprenden iones metálicos polivalentes y una vitamina oxidable.

- 45 En una realización preferida, la composición comprende vitamina C y un ión metálico polivalente, y fosfato dicálcico anhidro, en la que la composición carece sustancialmente de agua unida móvil. El objeto de la invención es resolver un problema en comprimidos multivitamínicos y minerales convencionales comerciales que para el observador parecen estar secos y que se preparan a partir de vitaminas, minerales y sustancias relacionadas bien caracterizadas.

Además de estabilidad química mejorada, la composición de la invención ha mejorado típicamente la uniformidad de los tiempos de disgregación del comprimido a lo largo del tiempo y es resistente al oscurecimiento y/o al moteado del comprimido durante periodos de tiempo coherentes con la vida útil del producto comercial.

- 50 Se cree que los cationes metálicos polivalentes actúan como catalizadores para la oxidación de vitaminas y la presencia de agua parece facilitar el proceso. Tradicionalmente, se creía que el agua ambiental o el agua de superficie o intersticial débilmente asociada, era la fuente de agua que facilitaba la oxidación de las vitaminas en presencia de iones metálicos polivalentes. La observación se confirmaba debido a que la oxidación de las vitaminas se aceleraba aumentado la humedad, y a un menor grado, aumentando la temperatura. Sin embargo, aunque esta fuente de agua puede ser un factor, el moteado también puede producirse cuando estas fuentes proporcionan cantidades insignificativas de agua.

Por supuesto, la prevención de los comprimidos de complementos multi-vitamínicos y minerales, que tienen una pluralidad de vitaminas y minerales, a la exposición a la humedad, ayudará a conservar la estabilidad tanto química como física, pero esto es frecuentemente insuficiente para prevenir el moteado sobre la vida útil comercial de los complementos multi-vitamínicos y minerales y/o producir un impacto significativo sobre la prolongación de los tiempos de disgregación durante un tiempo. Los inventores han descubierto que el agua de hidratación de una estructura cristalina, que tradicionalmente se pensaba que no estaba disponible para reaccionar en condiciones ambientales o casi ambientales, puede desempeñar una función en las reacciones de oxidación de las vitaminas en presencia de cationes metálicos polivalentes que conducen al moteado de los comprimidos de complementos multi-vitamínicos y minerales. La presente invención proporciona minimizar el agua absorbida interna disponible para reaccionar en una forma de dosificación sólida, por ejemplo, agua unida móvil. La propensión del ácido ascórbico (por ejemplo vitamina C) para interaccionar con cationes metálicos polivalentes se minimiza usando fosfato dicálcico anhidro como un mineral/excipientes (por ejemplo, como una fuente de calcio y fósforo y como un diluyente y/o aglutinante) y evitando el uso de sales de calcio que tienen agua de hidratación.

Como se usa en el presente documento, el término “degradación” significa el cambio de una especie química determinada a una especie química diferente (por ejemplo, cambio químico). Los cambios químicos que producen el moteado y/o disminuyen la potencia de un componente o compuesto o ambos, son de particular interés en relación con la presente invención.

Como se usa en el presente documento, la frase “tiempo de disgregación” significa la cantidad de tiempo que se necesita para que una unidad de dosificación en comprimido de un complemento nutricional se disgregue en condiciones de laboratorio controladas. Un experto habitual en la técnica conoce procedimientos y procedimientos para determinar tiempos de disgregación.

Como se usa en el presente documento, el término “estabilidad” puede referirse a estabilidad química y/o a estabilidad física. Como se usa en el presente documento, la frase “estabilidad química” significa la capacidad de un compuesto para conservar su identidad química a lo largo del tiempo. Por consiguiente, la estabilidad implica la capacidad de una especie química para resistir, por ejemplo, a la oxidación o a otra degradación. Como se usa en el presente documento, la frase “estabilidad física” significa la capacidad de una composición para mantener constantes las propiedades físicas a lo largo del tiempo. La capacidad de una composición para conservar un tiempo de disgregación constante a lo largo del tiempo es un ejemplo de estabilidad física.

Como se usa en el presente documento, la expresión “agua absorbida móvil” significa agua unida que está unida a una entidad química mediante alguna forma de enlace y que puede hacerse disponible para facilitar las reacciones químicas en condiciones ambientales o casi ambientales. El agua de hidratación, particularmente el agua de hidratación en la estructura cristalina del fosfato dicálcico dihidrato es un ejemplo. Aunque generalmente se consideraba que estaba unida y que era estable en condiciones ambientales o casi ambientales (por ejemplo en condiciones típicas de transporte, conservación y uso), en presencia de vitaminas oxidables e iones metálicos polivalentes, el agua unida como agua de hidratación puede facilitar la reacción de oxidación. Como se usa en el presente documento la expresión “carecer sustancialmente de agua unida móvil” significa que menos del 0,3 % en peso de la composición puede atribuirse a agua de hidratación o a otro agua formalmente unida que puede estar disponible para la reacción en condiciones ambientales o casi ambientales. (La cantidad de 0,3 % o menor incluye, por ejemplo, menos del 0,25 %, o menos del 0,2 %, o menos del 0,15 %, o menos del 0,1 %, o menos del 0,5%). Por consiguiente, preferentemente se impide el uso de un componente que tenga agua unida móvil, pero carecer sustancialmente de agua unida móvil reconoce que, en las composiciones denominadas anhidras, pueden usarse cantidades muy pequeñas de agua de hidratación asociada con nutrientes y/o que pueden estar presentes cantidades traza de formas hidratadas. Un valor máximo de agua unida móvil puede calcularse sumando las masas del agua de hidratación de cada componente que tenga agua de hidratación y comparándolo con la masa total de la composición para llegar a un porcentaje.

La expresión complemento (o complementos) “multivitamínico y mineral” o “multivitamínico y multimineral” debe interpretarse que significa complementos vitamínicos y minerales de tipo comercial convencionales preparados a partir de materiales vitamínicos y minerales específicos. Los complementos multivitamínicos y minerales incluyen composiciones que comprenden, al menos una vitamina y al menos un mineral y, opcionalmente, agentes nutricionales relacionados, tales como carotenoides. Sin embargo, como se usa en el presente documento, la expresión complemento multivitamínico y mineral no incluye complementos con extractos vegetales complejos, tales como, por ejemplo, extractos herbarios multicomponente y/o composiciones con grandes cantidades de material hidrófobo (por ejemplo, más del 30 % de material altamente hidrófobo, tal como, por ejemplo, fitoesteroles) que añaden complejidades adicionales a la composición complementaria. En otras palabras, la invención se refiere a resolver un problema asociado con complementos nutricionales que producen masa convencional generalmente denominados complementos multivitamínicos y minerales que contienen una pluralidad de vitaminas y una pluralidad de minerales. En el presente documento, las expresiones “multivitamina y mineral” o “multivitamina y multimineral” deben interpretarse de manera equivalente cuando vayan detrás de los términos “complemento nutricional”, “comprimido” o “composición”.

El término “potencia” se refiere a la cantidad de componente eficaz. Típicamente, como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad eficaz de un componente determinado en un momento determinado en

comparación con la cantidad eficaz del mismo componente en un segundo momento. Típicamente, la potencia se expresa en porcentaje. Por ejemplo, una reducción del 20 % en la potencia del componente A después de tres meses significa que la cantidad eficaz del componente A, presente después de un periodo de tres meses, es el 80 % de la cantidad eficaz original del componente A.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión “metal polivalente” significa un ion metálico que tiene una valencia de 2 o superior.

Como se usa en el presente documento, la expresión “vitamina oxidable” puede aplicarse a una vitamina liposoluble o hidrosoluble que está sometida a degradación oxidativa, y cuya oxidación puede facilitarse por la presencia de agua y un metal polivalente. Las vitaminas oxidables incluyen, pero sin limitación, vitamina C, vitamina E, vitamina A, 10 precursores vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K y ácido fólico.

Como se ha explicado anteriormente, la invención aborda la interacción no deseable de vitaminas oxidables con iones metálicos polivalentes en presencia de agua unida móvil. Por consiguiente, la invención es aplicable a una composición en forma sólida que contiene una vitamina oxidable y un ión metálico polivalente tanto si la vitamina oxidable y el ion mineral polivalente son los únicos agentes activos o son parte de una mezcla de vitaminas y 15 minerales. Como se ha indicado anteriormente, la invención se refiere particularmente a mezclas complejas de vitaminas y minerales del tipo encontrado en los complementos comerciales multi-vitamina y minerales. Una lista de vitaminas y minerales y agentes relacionados, que pueden incluirse en complementos nutricionales y cantidades de dosificación, se exponen en guías de referencia establecidas, tales como, la United States Pharmacopeia National Formulary Official Compendium of Standards (es decir, la U.S.P.-N.F. Official Compendium of Standards) o la 20 European Directive 90/496/EC que incluyen correcciones que se incorporan por referencia en el presente documento. En realizaciones específicas las cantidades de vitaminas y minerales pueden variar pero típicamente deben incluirse dentro de las cantidades de dosificación expuestas en la U.S.P.- N.F. Official Compendium of Standards o en la European Union Directive.

Las vitaminas y entidades relacionadas que pueden incluirse en las preparaciones multivitamina y minerales incluyen pero sin limitación vitamina C, vitamina E, tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), niacina (vitamina B₃), 25 piridoxina (vitamina B₆), ácido fólico, cobalaminas (vitamina B₁₂), ácido pantoténico (vitamina B₅), biotina, vitamina A (y precursores de la vitamina A), vitamina D, vitamina K, otras vitaminas del complejo B, compuestos relacionados con el complejo B, tales como, por ejemplo, colina e inositol, y carotenoides tales como luteína, licopeno, zeaxantina y astaxantina. De estas vitaminas, se sabe que la vitamina C, vitamina E, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K y el ácido fólico, son susceptibles a oxidación en preparaciones multivitamina y minerales. De las 30 vitaminas indicadas anteriormente, la vitamina C y la vitamina E son particularmente susceptibles a oxidación en presencia de iones metálicos polivalentes.

La vitamina C se proporciona normalmente como ácido ascórbico en comprimidos multivitamina-multimineral. Dado que el ácido ascórbico es particularmente susceptible a la oxidación, este es normalmente un contribuyente 35 significativo del moteado y oscurecimiento. Como alternativa, puede usarse palmitato de ascorbilo, un éster de vitamina C hidrófobo, que tiene una afinidad reducida por el agua. Se observa moteado reducido usando palmitato de ascorbilo, pero su uso tiene desventajas que requieren considerarse cuidadosamente. El palmitato de ascorbilo es relativamente costoso en comparación con el ácido ascórbico y menos fuerte que el ácido ascórbico (potencia de la vitamina C del 42,5 %) lo que requiere niveles de uso más elevados y comprimidos más grandes que el 40 consumidor debe ingerir. El palmitato de ascorbilo también tiene malas propiedades de flujo en polvo lo que conduce a problemas de procesamiento particularmente durante la compresión y típicamente produce comprimidos que están sometidos a aumentos sustanciales de tiempos de disgregación sobre periodos de tiempo de vida útil del producto.

El revestimiento o encapsulación del ácido ascórbico con diversos revestimientos protectores es una posible 45 alternativa para prevenir o reducir la oxidación. Los inventores exploraron esta estrategia, pero en los experimentos realizados descubrieron que el revestimiento con una película polimérica tenía un impacto negativo no deseable sobre la disgregación del comprimido. Por consiguiente, el descubrimiento de los inventores de que el agua de hidratación puede facilitar la oxidación de la vitamina C y que impidiendo la inclusión de componentes, que tienen agua unida móvil, en las composiciones que comprenden vitamina C, se proporciona un medio práctico, rentable, para reducir las reacciones de degradación que conducen al oscurecimiento o moteado.

50 La vitamina E se proporciona típicamente como DL-alfa tocoferil acetato en comprimidos multivitamínicos y minerales. Al igual que la vitamina C, se ha descubierto que la vitamina E es particularmente susceptible a la degradación química inducida por la humedad en presencia de iones metálicos polivalentes. Típicamente, la oxidación de la vitamina E no contribuye significativamente al moteado, pero la oxidación de la vitamina E conduce, con el tiempo, a notables disminuciones en cuanto a su potencia. Por consiguiente, la oxidación de la vitamina E 55 puede influir, con el tiempo, en la calidad del complemento nutricional. De la misma manera, evitando la inclusión de componentes que tengan agua unida móvil en las composiciones que comprenden vitamina E se reduce la oxidación de la vitamina E.

Los minerales que pueden incluirse en complementos multivitamínicos y minerales incluyen, pero sin limitación, hierro, yodo, magnesio, cinc, selenio, cobre, calcio manganeso, silicio, molibdeno, vanadio, boro, níquel, estaño,

fósforo, cromo, cobalto, cloruro y potasio. Los componentes minerales de comprimidos multivitamínicos-multiminerales se proporcionan típicamente en forma salina. La forma salina usada debe ser una forma salina farmacéuticamente aceptable.

5 En algunos casos las sales pueden ser formas hidratadas que tienen agua de cristalización absorbida. Para algunas sales hidratadas, tales como, por ejemplo, fosfato dicálcico dihidrato, el agua de cristalización absorbida es agua unida móvil que puede llegar a estar disponible para facilitar las reacciones de oxidación en condiciones ambientales o casi ambientales. Por consiguiente, evitando el uso de formas salinas que contengan agua unida móvil se elimina una fuente de agua significativa y se reduce la tendencia a producirse reacciones de oxidación facilitadas por la humedad. El fosfato dicálcico anhidro se usa como una fuente de calcio/excipientes en lugar del fosfato dicálcico dihidrato normalmente usado. Generalmente pueden evitarse sales con agua de hidratación, o dado que tradicionalmente se ha considerado que el agua de hidratación en estructuras cristalinas no está disponible en condiciones ambientales, pueden realizarse ensayos para determinar si una sal hidratada puede contribuir al proceso de oxidación. Un ensayo de este tipo puede realizarse de cualquiera de diversas formas. Por ejemplo, puede prepararse una composición de ensayo que comprenda la sal hidratada, una vitamina oxidable y un ion metálico polivalente y someterse a un ensayo de estabilidad.

10 Muchas sales minerales comprenden iones metálicos polivalentes. Por ejemplo, típicamente, el hierro, magnesio, cinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño y cromo se proporcionan en una forma salina en la que el metal está en un estado polivalente. Cualquier ion metálico polivalente puede catalizar reacciones de oxidación; sin embargo, se sabe que los iones de hierro y cobre son particularmente problemáticos en las composiciones multivitamínicas y minerales.

15 Aunque el agua de hidratación asociada con cualquier sal usada en una composición multivitamínica y mineral puede ser posiblemente una fuente de agua unida móvil, los inventores han identificado sales de calcio hidratadas normalmente usadas particularmente problemáticas. El fosfato dicálcico dihidrato, se usa normalmente en preparaciones multivitamínicas y minerales comerciales porque es un ingrediente asequible que proporciona diversos beneficios. Además de proporcionar nutrientes de calcio y fósforo, es un excipiente útil para preparar comprimidos actuando como un aglutinante y/o diluyente. Debido a su papel como excipiente/nutriente el fosfato dicálcico a menudo comprende una cantidad significativa de un comprimido multivitamínico y mineral comercial.

20 Por consiguiente, debido al menos a la cantidad usada, la eliminación del uso de la forma hidratada habitual de fosfato dicálcico puede reducir una cantidad significativa de agua unida móvil disponible que facilita las reacciones de oxidación no deseables. La eliminación del agua unida móvil asociada con fosfato dicálcico se realiza usando fosfato dicálcico anhidro. El fosfato dicálcico anhidro proporciona los beneficios de los nutrientes de calcio y fósforo y los beneficios de un excipiente sin agua unida móvil que contribuye a las reacciones de oxidación no deseables. Aunque el uso de fosfato dicálcico anhidro es generalmente beneficioso, es particularmente beneficioso en composiciones que comprenden grandes cantidades de calcio (por ejemplo composiciones que comprenden más de 150 mg de calcio elemental por comprimido). Además, el fosfato dicálcico anhidro puede usarse como única fuente de calcio elemental en la composición multivitamínica y mineral o, como alternativa, usarse en combinación con otras fuentes de calcio, tales como, por ejemplo, carbonato cálcico.

25 Las composiciones nutricionales multivitamínicas y minerales de acuerdo con la presente invención están previstas para la administración oral en forma sólida. Por consiguiente, para formar una forma de dosificación sólida, la composición puede comprender adicionalmente excipientes y/o adyuvantes de procesamiento, además de vitaminas y minerales. Excipientes y adyuvantes de procesamiento ejemplares incluyen, pero sin limitación, absorbentes, diluyentes, aromatizantes, colorantes, estabilizantes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes humectantes, emolientes, antiadherentes, agentes de revestimiento de azúcar o de película, conservantes, tampones, edulcorantes artificiales, edulcorantes naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares o alguna combinación de los mismos.

30 En general, los excipientes y adyuvantes de procesamiento conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para su uso en las composiciones multivitamínicas y minerales de la invención siempre que no incluyan agua que pueda facilitar las reacciones de oxidación. Por ejemplo, en algunas realizaciones que contienen ácido ascórbico puede ser deseable impedir el uso de almidón como un excipiente para la granulación del ácido ascórbico ya que el almidón es higroscópico. Un ejemplo adecuado de agente de granulación para el ácido ascórbico es la HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa).

35 La forma de dosificación de las composiciones de la presente invención es un sólido. Sin embargo, una forma de dosificación sólida puede contener componentes líquidos no acuosos o componentes semisólidos. Formas de dosificación sólida ejemplares incluyen, pero sin limitación, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, formas de dosificación masticables, polvos, sobrecitos y similares. La dosis diaria puede incluirse en una sola unidad de administración o puede comprender unidades de administración múltiples. Puede ser deseable dividir la dosis diaria entre las unidades de administración múltiples si se usa un comprimido, por ejemplo, para proporcionar un tamaño de comprimido que sea conveniente para su deglución. Si se usan unidades de administración múltiples, estas pueden administrarse a la vez o, si se desea, pueden administrarse a intervalos durante el periodo de dosificación (por ejemplo, típicamente un día). Por consiguiente, debe entenderse que cualquiera de las cantidades de las

vitaminas, minerales u otro agente nutricional relacionado, descrito en el presente documento, son para una dosis diaria y que esta dosis puede administrarse en una sola unidad de administración o en unidades de administración múltiples. Además, las dosis son para la cantidad de la especie de nutriente especificada y la masa de cualquier contra ion y/o ligando asociado con la especie especificada no está incluida en la cantidad especificada.

5 En una realización preferida, el complemento multivitamínico y mineral es un comprimido preparado por un procedimiento de compresión directa que impide exponer la composición a agua líquida en el proceso de elaboración. Los ingredientes de la composición pueden premezclarse, combinarse secuencialmente, o combinarse a través de otros procedimientos de granulación por vía seca. Como alternativa, puede usarse la granulación por vía húmeda. Sin embargo, si se usa la granulación por vía húmeda y/o el revestimiento basado en agua, deben diseñarse etapas de procesamiento que limiten la exposición al agua en el procesamiento y proporcionen un secado eficaz tras finalizar la granulación y/o el revestimiento.

Ejemplo 1

15 En las Tablas 1, 2 y 3 se proporcionan tres ejemplos de la composición de realizaciones ejemplares de la invención. Estas composiciones son representativas y los ejemplos de las muchas composiciones que se encuentran dentro del ámbito de la invención se proporcionan con fines ilustrativos. Los complementos nutricionales multivitamínicos y minerales ilustrados en las Tablas 1-3 representan una dosificación diaria y se administrarían típicamente en una o más unidades de dosificación (por ejemplo uno más comprimidos). Si se usan unidades de dosificación múltiples estas pueden tomarse a la vez o en intervalos de tiempo separados durante el día. Las cantidades indicadas son del componente del nutriente especificado y no incluyen la masa de ningún contra ion. Por consiguiente, el componente especificado puede derivar de cualquier compuesto o sal farmacéuticamente aceptable. Además, los ejemplos proporcionan cantidades de nutrientes (por ejemplo vitaminas o minerales) y debe entenderse que los nutrientes especificados pueden combinarse con uno o más excipientes para preparar una forma de dosificación final.

TABLA 1

Ingrediente	Cantidad/Dosificación diaria
Vitamina A (y precursores)	3500 UI
Vitamina D	400 UI
Vitamina E	30 UI
Vitamina C (ácido ascórbico)	60 mg
Vitamina B1 (tiamina)	1,5 mq
Vitamina B2 (riboflavina)	1,7 mq
Niacina	20 mq
Vitamina B6 (piridoxina)	2 mg
Ácido fólico	400 mcg
Vitamina B12 (cianocobalamina)	6 mcg
Ácido pantoténico	10 mg
Calcio	220 mg
Fósforo	110 mg
Magnesio	50 mg
Cobre	1 mg
Hierro	18 mg
Manganeso	2 mg
Cinc	15 mg

TABLA 2

Ingrediente	Cantidad/Dosificación diaria
Vitamina A (y precursores)	3000 UI
Vitamina D	400 UI
Vitamina E	45 UI
Vitamina K	50 mcg
Vitamina C (ácido ascórbico)	90 mg
Vitamina B1 (tiamina)	1,5 mg
Vitamina B2 (riboflavina)	1,7 mg
Niacina	20 mg
Vitamina B6 (piridoxina)	2 mg
Ácido fólico	400 mcg
Vitamina B12 (cianocobalamina)	6 mcg
Ácido pantoténico	10 mg
Biotina	30 mg
Calcio	200 mg
Fósforo	100 mg
Magnesio	100 mg
Potasio	40 mq
Boro	150 mcg
Cromo	120 mcg
Cobre	2 mg
Yodo	150 mcg
Hierro	18 mg
Manganeso	2 mg
Molibdeno	25 mcg
Selenio	25 mcg
Silicio	2 mg
Estaño	10 mcg
Vanadio	10 mcg
Cinc	15 mq
Níquel	5 mcg
Cloro	36 mg
Luteína	300 mcg
Licopeno	600 mcg
Astaxantina	100 mcg
Zeaxantina	300 mcg
Inositol	50 mg
Colina	55 mg

TABLA 3

Ingrediente	Cantidad/Dosificación diaria
Vitamina A (y precursores)	5000 UI
Vitamina D	200 UI
Vitamina E	60 UI
Vitamina K	25 mcg
Vitamina C (ácido ascórbico)	120 mg
Vitamina B1 (tiamina)	4,5 mcg
Vitamina B2 (riboflavina)	5,1 mg
Niacina	40 mg
Vitamina B6 (piridoxina)	6 mg
Ácido fólico	800 mcg
Vitamina B12 (cianocobalamina)	18 mcg
Ácido pantoténico	20 mg
Biotina	45 mcg
Calcio	250 mg
Fósforo	160 mg
Magnesio	40 mg
Potasio	80 mg
Boro	60 mcg
Cromo	120 mcg
Cobre	0,5 mg
Yodo	150 mcg
Hierro	9 mg
Manganeso	4 mg
Molibdeno	75 mcg
Selenio	70 mcg
Silicio	4 mg
Cinc	7,5 mg
Cloro	72 mg

Ejemplo 2

La Tabla 4 muestra datos de estabilidad de comprimidos de una realización ejemplar de la invención, preparados con fosfato dicálcico anhidro, en comparación con la misma combinación de ingredientes, preparada de la misma manera, con la excepción de que, en lugar de fosfato dicálcico anhidro se usó fosfato dicálcico dihidrato. Ambos grupos de comprimidos comprendían ácido ascórbico (vitamina C) 60 mg/comprimido y vitamina E 30 UI/comprimido y los cationes metálicos polivalentes de Hierro 18 mg/comprimido (como fumarato ferroso), Magnesio 100 mg/comprimido (como óxido de magnesio), Cobre 2 mg/comprimido (como óxido cúprico), Cinc 15 mg/comprimido (como óxido de cinc), Manganeso 2,5 mg/comprimido (como sulfato de manganeso), Níquel 5 mcg/comprimido (como sulfato de níquel) y Cromo 25 mcg/comprimido (como cloruro de cromo). Como se ha indicado anteriormente, la única diferencia entre los dos grupos de comprimidos era que un lote se preparó usando fosfato dicálcico dihidrato y el otro lote se preparó usando fosfato dicálcico anhidro. En ambos lotes, la cantidad de calcio por comprimido era de 162 mg y la cantidad de fósforo por comprimido era de 125 mg. Los comprimidos se conservaron en condiciones de estrés de 1 semana a 55 °C / Humedad Relativa ("HR") del 95 % más 3 meses a 40 °C / HR del 75 %. Los comprimidos se examinaron y se ensayaron al inicio y al final del periodo de ensayo.

TABLA 4

	Estabilidad de la vitamina C en % de cantidad inicial	Estabilidad de la vitamina E en % de cantidad inicial	Tiempo de disgregación (Inicial)	Tiempo de disgregación (Posterior)
fosfato dicálcico dihidrato	57,4	62,5	2,9 - 3,9 minutos	Más de 1 hora
Fosfato dicálcico anhidro	90,8	94,2	2,9 - 3,4 minutos	8,5 - 10,2 minutos

5 Como se muestra en la Tabla 4, en las condiciones de estrés especificadas, los comprimidos preparados con fosfato dicálcico anhidro mostraron una potencia sustancialmente superior de vitaminas C y E al final del periodo del tiempo en comparación con los preparados con fosfato dicálcico dihidrato (por ejemplo, del 90,8 % en comparación con el 57,4 % para la vitamina C y del 94,2 % en comparación con el 62,5 % para la vitamina E). Además los tiempos de disgregación de los comprimidos preparados con el fosfato dicálcico anhidro mostraron sustancialmente, a lo largo del tiempo, menos cambios en comparación con los tiempos de disgregación de los comprimidos preparados usando fosfato dicálcico dihidrato.

10 Tras inspección visual al final del periodo de tres meses, los comprimidos preparados con fosfato dicálcico anhidro no mostraron signos de moteado y los comprimidos preparados con fosfato dicálcico dihidrato presentaban moteado sustancial externo e interno.

15 Aunque a modo ilustrativo la anterior invención se ha descrito con cierto detalle y los ejemplos se proporcionan para aclarar el entendimiento, será obvio que puedan realizarse algunos cambios y modificaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas. La modificación de los modos de realización práctica de la invención anteriormente descritos, que son obvios para los expertos en la técnica, pretende incluirse dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición multivitamínica y mineral que comprende al menos un metal polivalente y al menos una vitamina oxidable, en la que la composición carece sustancialmente de agua unida móvil y en la que la composición comprende adicionalmente fosfato dicálcico anhidro.
- 5 2. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el metal polivalente está seleccionado del grupo que consiste en hierro, magnesio, cinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de los mismos.
- 10 3. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2 en la que la vitamina oxidable está seleccionada del grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de los mismos.
4. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente un carotenoide
5. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende al menos una de vitamina C y vitamina E.
- 15 6. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en la reivindicación 5, que comprende vitamina C.
7. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende un metal polivalente seleccionado de hierro y cobre.
8. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está en forma de dosificación sólida.
- 20 9. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en la reivindicación 8, en la que la forma de dosificación sólida está seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, formas de dosificación masticable, polvos, sobrecitos y combinaciones de los mismos.
10. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en la reivindicación 9, en la que la forma de dosificación sólida es un comprimido.
- 25 11. Un procedimiento de preparación de una composición multivitamínica y mineral que comprende: proporcionar al menos una vitamina oxidable, al menos un ion metálico polivalente y fosfato dicálcico anhidro y combinar el al menos un ion mineral polivalente, la al menos una vitamina oxidable y fosfato dicálcico anhidro para formar una composición, en la que la composición carece sustancialmente libre de agua unida móvil.
12. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 11, en el que el metal polivalente está seleccionado del grupo que consiste en hierro, magnesio, cinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño y cromo y combinaciones de los mismos.
- 30 13. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 11 o en la reivindicación 12, en el que la vitamina oxidable está seleccionada del grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de los mismos.
- 35 14. Un procedimiento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que adicionalmente comprende formar la composición multivitamínica y mineral en un comprimido.
15. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 14, en el que el comprimido se forma mediante un procedimiento de compresión directa.
16. Un procedimiento de reducción del moteado inducido por la oxidación en un comprimido multivitamínico y mineral que comprende: combinar al menos un metal polivalente seleccionado del grupo que consiste en hierro, magnesio, cinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de los mismos, y al menos una vitamina oxidable seleccionada del grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, ácido fólico y combinaciones de los mismos para formar una composición, en el que la composición carece sustancialmente de agua unida móvil, que comprende adicionalmente combinar fosfato dicálcico anhidro con al menos un metal polivalente y al menos una vitamina oxidable; y formar la composición dando comprimidos.
- 40 17. Una composición multivitamínica y mineral para su uso en un complemento nutricional para un ser humano, comprendiendo dicha composición multivitamínica y mineral al menos un metal polivalente y al menos una vitamina oxidable y fosfato dicálcico anhidro, en la que se combinan el al menos un ion metálico polivalente y la al menos una vitamina oxidable y el fosfato dicálcico anhidro para formar una composición, y en la que la composición carece sustancialmente de agua unida móvil.
- 50

- 5 18. Un complemento multivitamínico mineral que comprende, en una dosificación diaria, al menos una vitamina seleccionada del grupo que consiste en de aproximadamente 15 a aproximadamente 600 mg de vitamina C y de al menos aproximadamente 20 UI a aproximadamente 200 UI de vitamina E; al menos un ión metálico polivalente seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 0 a aproximadamente 400 mg de magnesio, de aproximadamente 0 a aproximadamente 50 mg de cinc, de aproximadamente 0 a aproximadamente 12 mg de manganeso, de aproximadamente 0 a aproximadamente 4 mg de cobre, de aproximadamente 0 a aproximadamente 300 mcg de cromo y de aproximadamente 0 a aproximadamente 18 mg de hierro; y de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 mg de calcio, en el que al menos una parte de calcio se proporciona en forma de fosfato dicálcico anhidro y en el que el complemento carece sustancialmente de agua unida móvil.
- 10 19. Un complemento multivitamínico y mineral como se reivindica en la reivindicación 18, en forma de dosificación en comprimido.
20. Un componente multivitamínico y mineral como se reivindica en la reivindicación 19, en el que el comprimido se forma por compresión directa.
- 15 21. Una composición multivitamínica y mineral que comprende al menos 150 mg de calcio elemental por unidad de dosificación, al menos un metal polivalente, y al menos una vitamina oxidable, en la que el calcio elemental se proporciona en forma de fosfato dicálcico anhidro o en el que una primera parte de calcio elemental se proporciona en forma de fosfato dicálcico anhidro y en la que la composición carece sustancialmente de agua unida móvil.
- 20 22. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en la reivindicación 21, en la que el metal polivalente está seleccionado del grupo que consiste en hierro, magnesio, cinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de los mismos.
23. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en la reivindicación 21 o 22, en la que la vitamina oxidable está seleccionada del grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, vitamina K, ácido fólico y combinaciones de los mismos.
- 25 24. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en la que la vitamina oxidable es la vitamina C.
25. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en la que la composición está en forma de dosificación sólida.
- 30 26. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en la reivindicación 25, en la que la forma de dosificación sólida está seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, formas de dosificación masticable, polvos, sobres y combinaciones de los mismos.
27. Una composición multivitamínica y mineral como se reivindica en la reivindicación 26, en la que la forma de dosificación sólida es un comprimido.
- 35 28. Un procedimiento de estabilización con el tiempo el comportamiento de disgregación de los comprimidos multivitamínicos y minerales que comprende: combinar al menos un metal polivalente seleccionado del grupo que consiste en hierro, magnesio, cinc, selenio, cobre, cobalto, manganeso, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, cromo y combinaciones de los mismos, fosfato dicálcico anhidro y al menos una vitamina oxidable seleccionada del grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, vitamina A, precursores de vitamina A, vitamina B₆, vitamina D₃, ácido fólico y combinaciones de los mismos para formar una composición, y en el que la composición carece sustancialmente de agua unida móvil; y formar la composición dando comprimidos.