

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 141**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010** **E 10731473 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 2451446**

54 Título: **Composición para la fabricación de comprimidos y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

10.07.2009 EP 09009065

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

12.06.2014

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**EASSON, JAMES;
HAMM, WALTER y
MODELMOG, GUENTER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 467 141 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

Composición para la fabricación de comprimidos y procedimiento para su preparación

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición para la fabricación de comprimidos y una composición obtenida de este modo según la reivindicación 1. Se trata de una composición directamente comprimible que proporciona un mejor procedimiento de compresión, así como mejores propiedades de los comprimidos.

La compresión directa (CD) es un procedimiento simple, rápido, barato, flexible y cuidadoso con el principio activo en la fabricación de comprimidos. Por diversos motivos, no todos los componentes que se utilizan en las formulaciones de comprimidos son adecuados para su empleo en este proceso.

Por ejemplo, el hidrogenofosfato cálcico dihidrato en forma de polvo no se puede utilizar habitualmente sin aditivos o tratamientos especiales como excipiente en la formación directa de comprimidos debido a la mala fluidez y a la falta de compresibilidad.

No obstante, la compresión directa es habitual en la fabricación de comprimidos, por una parte debido a su coste. Por otra parte, no obstante, se utiliza en la formulación de pellets con hidrogenofosfato cálcico dihidrato para evitar incompatibilidades de los componentes en las formulaciones.

Sin embargo, por lo general, solamente son adecuadas modificaciones físicas especiales de hidrogenofosfato cálcico dihidrato para su uso en este proceso. Sin embargo, debido a la fragilidad del material, frecuentemente su compresibilidad es insuficiente en muchas formulaciones. Además, los tiempos de disgregación de estos pellets fabricados a partir de hidrogenofosfato cálcico dihidrato de CD son parcialmente insatisfactorios, entre otros motivos, debido a la baja solubilidad del hidrogenofosfato cálcico dihidrato en medios acuosos. El hidrogenofosfato cálcico dihidrato de CD también presenta desventajas organolépticas debido a una estructura de partículas arenosa, angulosa y a su mala solubilidad, de modo que queda limitado su empleo en formas de administración orales disgregables. La fragilidad de estos materiales provoca además un incremento de la fuerza de eyección en las herramientas para la fabricación de comprimidos, asociado con un mayor desgaste de las herramientas de compresión, pero también un incremento de la carga de la maquinaria con el consiguiente aumento de averías y recambios.

El documento US 2009/087485 A1 se ocupa de preparaciones directamente comprimibles con buenas durezas mecánicas y tiempos de disgregación bajos. Las preparaciones se componen de silicato cálcico, manitol y sorbitol secados por pulverización que se comprimen para obtener comprimidos y que presentan una dureza, friabilidad y tiempo de disgregación adecuados.

Un objetivo de la presente invención es también disponer de un procedimiento mediante el cual se puedan emplear principios activos y excipientes problemáticos para obtener comprimidos mediante compresión directa. Otro objetivo de la presente invención consiste en conseguir masas fácilmente comprimibles y fluidas a partir de los principios activos y excipientes mencionados, las cuales se puedan comprimir fácilmente para obtener comprimidos.

El presente objetivo se alcanza mediante la hábil combinación y/o modificación física de los componentes principales de la formulación del comprimido, de modo que se obtengan masas fluidas y fácilmente comprimibles que mediante adición de unos pocos componentes fácilmente comprimibles en la formulación permitan una compresión directa. Se utilizan en particular las propiedades de los diferentes componentes adicionales de manera que estos materiales para CD sean fáciles de procesar, sean fisiológica y químicamente inertes y se puedan procesar para obtener comprimidos, utilizando la menor fuerza de compresión posible, con muy buenas durezas y a la vez tiempos de disgregación suficientemente rápidos.

Por lo tanto, es objeto de la presente invención una composición directamente comprimible para la fabricación de comprimidos que se caracteriza por componerse de hidrogenofosfato cálcico dihidrato y un excipiente de compresión plástico según la reivindicación 1.

Esta composición directamente comprimible para la fabricación de comprimidos se compone en particular de hidrogenofosfato cálcico dihidrato y al menos de un poliol.

Con especial preferencia esta composición consta de hidrogenofosfato cálcico dihidrato y al menos un poliol seleccionado del grupo compuesto por manitol, sorbitol, xilitol y eritritol. En particular se prefiere que esta composición conste de hidrogenofosfato cálcico dihidrato y los polioles manitol y sorbitol.

Se encontraron buenas propiedades para las composiciones directamente comprimibles cuando, para la fabricación de comprimidos, previamente se cogranularon por pulverización hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol en una relación de peso en el intervalo de 50: 40 : 10 y 85 : 10 : 5.

Se encontraron propiedades especialmente buenas cuando, para la fabricación de estas composiciones directamente comprimibles para la elaboración de comprimidos, se combinan unos con otros hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol en una relación de peso en el intervalo de 60: 30 : 10 hasta 70: 20 : 10.

Las composiciones directamente comprimibles, como aquí se describen, muestran un ángulo de flujo en el intervalo de 29 hasta 42°, particularmente de 29 hasta 35°, con especial preferencia en el intervalo de 29 hasta 30°, lo que es especialmente adecuado para la dosificación individual en las matrices de las máquinas de comprimir en la compresión o para el rellenado automático de sobrecillos.

Las composiciones directamente comprimibles según la invención presentan una densidad aparente en el intervalo de 0,55 – 0,75 g/ml para una densidad de compactación en el intervalo de 0,73 – 0,90 g/ml. Estas propiedades de la composición directamente comprimibles en forma de polvo van asociadas con una distribución granulométrica de 8 hasta 47% en peso en el intervalo de 50 hasta 100 m, de 30 hasta 68% en peso en el intervalo de 100 hasta 200 m, de 6 hasta 44% en peso en el intervalo de 200 hasta 315 m y de 0,6 hasta 12% en peso en el intervalo de 315 hasta 500 m, donde la proporción en peso de la fracción granulométrica <50 m no es superior al 7% en peso y la proporción en peso de la fracción granulométrica >500 m no es superior al 4% en peso. Es ventajoso que la composición posea un alto contenido en calcio en el intervalo de 11 hasta 20% en peso. Si se comprime la composición según la invención con una fuerza de compresión de 20 kN, se obtienen comprimidos con una dureza >250 N, junto con una fuerza de eyección <210 N, una friabilidad < 0,12% y un tiempo de disgregación <735 segundos. En particular, tras la compresión con una fuerza de 20 kN se obtienen pellets con una dureza >300 N, junto con una fuerza de eyección <110N, una friabilidad <0,06% y un tiempo disgregación <620 segundos. Si se comprime la composición según la invención con una fuerza de compresión de 30 kN, se obtienen pellets con una dureza >430 N, junto con una fuerza de eyección <130 N, una friabilidad máxima de 0,08% y un tiempo de disgregación <480 segundos. Por consiguiente, también es objeto de la presente invención una composición o formulación la cual se caracteriza por contener la composición directamente comprimible y que se presenta como forma sólida o comprimido. Tal composición o formulación puede contener uno o más aditivos insolubles y/o solubles en agua distribuidos homogéneamente. Estos aditivos se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por principios activos farmacéuticos, extractos de plantas, edulcorantes, colorantes, ácido cítrico, vitaminas y oligoelementos. Además, una composición o formulación de este tipo según la invención puede contener uno o varios principios activos farmacéuticos del grupo de los analgésicos, pero conteniendo también en particular uno o varios edulcorantes seleccionados del grupo de acesulfamo K, aspartamo®, sacarina, ciclamato, sucralosa y neohesperidina CD.

También es objeto de la presente invención un procedimiento para la fabricación de estas composiciones directamente comprimibles para la fabricación de comprimidos, en el cual una solución o suspensión que contiene hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol en una relación de peso en el intervalo de 50: 40 : 10 y 85 : 10: 5, preferentemente en una relación de peso en el intervalo de 60: 30 : 10 y 70 : 20 : 10, en agua, donde se disuelven o se suspenden 4 partes de sólido en 4 partes de agua, se somete a un proceso de cogranulación por pulverización, bien en un proceso por lotes (batch) o en continuo en un granulador de lecho fluido.

A través de ensayos se descubrió que la combinación del hidrogenofosfato cálcico dihidrato frágil con un material plástico en comparación con el mismo, como por ejemplo un poliol, conduce a una calidad de los comprimidos obtenidos claramente superior, lo que se muestra por un lado en una mejora considerable de la compresibilidad, y por otro lado, al mismo tiempo, en comprimidos con un tiempo de disgregación más rápido. En particular se descubrió que a partir de una composición formada por aprox. 50 - 85% en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato en polvo, aprox. 10 - 30% en peso de manitol y aprox. 5 - 15% en peso de sorbitol se puede obtener un producto debidamente mejorado. En particular, mediante un proceso de cogranulación por pulverización, en lo que concierne a fluidez, compresibilidad, propiedades de disgregación y otros indicadores galénicos, se obtiene un producto óptimo para el proceso de compresión directa. El material según la invención muestra propiedades de procesamiento claramente superiores a las que, por ejemplo, serían posibles mediante mezclas físicas simples, incluso con el empleo de componentes individuales directamente comprimibles. Además, se descubrió que solamente mediante la adición de una cierta cantidad de sorbitol se mejoran las propiedades galénicas de estos productos copulverizados.

La relación de los tres componentes anteriormente citados se debe mantener, además, en un intervalo óptimo para conseguir los perfiles mejorados de fuerza de compresión/dureza, o bien dureza/tiempo de disgregación. En particular, se descubrió que se consiguen las propiedades mejoradas si la relación de peso se encuentra en el intervalo entre aprox. 60: 30 : 10 y 70 : 20 : 10 con respecto a la relación de hidrogenofosfato cálcico dihidrato con manitol y sorbitol. En este intervalo las composiciones correspondientes proporcionan unos perfiles de fuerza de compresión/dureza, o bien dureza/tiempo de disgregación especialmente mejorados. Es evidente la presencia en esta composición de una relación equilibrada entre la plasticidad de los polioles y la fragilidad del hidrogenofosfato cálcico dihidrato, lo cual tiene como resultado muy buenas propiedades de compresión.

Con el material obtenido, el experto en galénica tiene a su disposición un producto optimizado en lo referente a las propiedades de compresión directa, con cuya ayuda es posible utilizar este sencillo procedimiento de compresión, incluso con principios activos por sí difíciles de comprimir. Por su alto contenido en calcio y fosfato, el producto es interesante además para la formulación de pellets enriquecidos con calcio y fósforo, por ejemplo, en comprimidos masticables para complementos alimenticios. Por lo tanto, esta aplicación es particularmente apropiada, puesto que el material obtiene propiedades sensoriales muy buenas mediante la distribución fina de las pequeñas partículas, por naturaleza de sabor arenoso desagradable y prácticamente insolubles de hidrogenofosfato cálcico dihidrato en una matriz de polioles de sabor dulce y refrescante.

Por tanto, mediante la presente invención se proporciona una masa para comprimidos directamente comprimible, o bien, un excipiente para comprimidos basado en hidrogenofosfato cálcico dihidrato con propiedades mejoradas que se obtiene mediante una cogerulación por pulverización de hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol.

Los correspondientes excipientes combinados según la invención para la fabricación de comprimidos, compuestos por hidrogenofosfato cálcico dihidrato/manitol/sorbitol, los cuales se obtienen mediante cogerulación por pulverización, se pueden emplear para la fabricación de masas para compresión directa.

Como se puede concluir de las propiedades sensoriales del hidrogenofosfato cálcico dihidrato, se obtiene una distribución muy homogénea del hidrogenofosfato cálcico dihidrato, apenas soluble en agua a pH neutro, en una matriz de ambos polioles solubles en agua, manitol y sorbitol. Esta distribución homogénea se puede conseguir mediante un procedimiento de cogerulación por pulverización de todos los componentes a partir de una solución o suspensión acuosas en un lecho fluido.

De forma ventajosa, además de las agradables propiedades sensoriales (sensación en la boca), de este modo se pueden mejorar también las propiedades de compresión directa.

En este contexto las composiciones cogeruladas por pulverización según la invención, consistentes en hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol, muestran una serie de ventajas inesperadas:

1. Propiedades mejoradas durante la compresión para obtener comprimidos: mientras que habitualmente el hidrogenofosfato cálcico dihidrato y el manitol se comprimen bastante mal para obtener comprimidos, la combinación ternaria hidrogenofosfato cálcico dihidrato/manitol/sorbitol muestra muy buenas propiedades en la compresión directa, en particular si previamente los componentes se someten juntos a un proceso de cogerulación por pulverización en determinadas proporciones. Los productos así obtenidos se pueden procesar seguidamente para obtener comprimidos con propiedades mejoradas.

- Se observan relaciones de fuerza de compresión-dureza especialmente buenas cuando los tres componentes hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol se cogerulan por pulverización en una relación en el intervalo entre 50: 40 : 10 y 85 : 15 : 5, en particular en el intervalo entre 60: 30 : 10 y 70 : 20 : 10. Al parecer, estas proporciones de mezcla presentan una relación óptima para la compresión durante el prensado entre la fragilidad del hidrogenofosfato cálcico dihidrato y las propiedades plásticas de una combinación manitol/sorbitol. En los ensayos mostraron propiedades especialmente buenas productos particularmente adecuados en los que se copulverizaron juntos hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol en una relación de 60: 30 : 10 o de 70: 20 : 10. Las composiciones en las cuales se emplea una mayor proporción de hidrogenofosfato cálcico dihidrato durante la copulverización, o bien se aumenta la proporción de los polioles manitol o sorbitol en la copulverización, muestran peores compresibilidades. Pero también se obtiene una reducción de la compresibilidad cuando en las composiciones se copulveriza sólo uno de los dos polioles junto con el hidrogenofosfato cálcico dihidrato.

- Frente al hidrogenofosfato cálcico dihidrato de compresión directa (CD) comercial, las propiedades de la combinación ternaria durante la compresión directa, en particular las dos combinaciones ternarias preferidas de relación de mezcla de 60: 30 : 10 o de 70: 20 : 10, son considerablemente mejores. Pero también muestran propiedades claramente mejoradas en comparación con una mezcla física compuesta por hidrogenofosfato cálcico dihidrato de CD comercial y los tipos de manitol de CD (Parteck M 200) y sorbitol de CD (Parteck SI 150) comerciales, de por sí buenos para la compresión directa, en una relación de 70: 20 : 10.

2. Tiempos de disgregación cortos (rápidos) de los pellets, también en intervalos altos de dureza

Mediante la copulverización como combinación ternaria con al menos un 50 y como máximo un 85% en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato sin adición de componentes que promuevan la disgregación (disgregantes) en comprimidos con alta dureza, se obtienen simultáneamente tiempos de disgregación más cortos en comparación con composiciones con la misma dureza de comprimido obtenidas mediante la compresión de mezclas mecánicas aplicando una mayor fuerza de compresión. Sin embargo, si se aumenta aún más el contenido de hidrogenofosfato cálcico dihidrato en la composición cogerulada por pulverización, esta adición suplementaria de dihidrato lleva a un aumento del tiempo de disgregación.

- Las dos composiciones preferidas con una relación de hidrogenofosfato cálcico dihidrato: manitol: sorbitol de 60: 30 : 10 o de 70: 20 : 10 muestran en un intervalo claramente más amplio de dureza de comprimido, unos tiempos de disgregación más cortos, e incluso comparativamente, claramente más cortos que con hidrogenofosfato cálcico dihidrato de CD comerciales comprimidos para obtener comprimidos o bien con las correspondientes mezclas físicas comprimidas de los tipos de manitol de CD (Pardeck M 200) y sorbitol de CD (Pardeck SI 150).

3. Estabilidad mecánica de los comprimidos resultantes

La estabilidad mecánica de las formulaciones farmacéuticas en forma de granulados o comprimidos se evalúa, entre otros, mediante su friabilidad. La friabilidad es la medida en porcentaje en peso de la abrasión mecánica de los comprimidos bajo estrés mecánico. Desde la fabricación hasta el consumo final se somete a los comprimidos a cargas físicas. Por tanto, deben desarrollarse de forma que puedan soportar los golpes recibidos sufriendo el menor daño posible.

Para determinar cómo resisten estas cargas los comprimidos de ensayo y para poder sacar conclusiones sobre su procesamiento posterior (p. ej. lacado, grageado, acabado) se llevan a cabo, por tanto, ensayos de friabilidad o de abrasión. Para ello se ensayan los comprimidos bajo el principio de un movimiento repetitivo en un friabilador Roche o tambores de abrasión. Las condiciones de ensayo, tales como el número de muestras, el número de revoluciones y la velocidad de la prueba están definidas en las Farmacopeas. Se denomina abrasión a la masa que los comprimidos pierden durante la carga mecánica.

Para la determinación de la friabilidad se pueden conseguir comercialmente diversos aparatos con diferentes formas de realización. El aparato de medida ERWEKA TDR 100 es un sistema combinado semiautomático a partir de un aparato de medida de abrasión/friabilidad ERWEKA y una balanza analítica Sartorius. El control del sistema se obtiene del aparato de medida de abrasión/friabilidad ERWEKA (Erweka Apparatebau, Heusenstamm, Alemania).

Otros aparatos son:

Aparato de medida de friabilidad Tipo TAP N° 43651, Erweka Apparatebau, Heusenstamm, Alemania
 Aparato de medida de abrasión de Arzneimittelwerk Dresden, Dresde, Alemania,
 Friabilador Tipo PTF1, empresa Pharmatest
 Friabilador Roche, J. Engelsmann AG, Ludwigshafen/Rhein, Alemania

La friabilidad de los comprimidos a ensayar se verifica en estos aparatos conforme a procedimientos como se describe en el suplemento de 2001 de la Ph. Eur. o 6ª edición de la Ph. Eur. 2008 en "2.9.7 Friabilidad de comprimidos no recubiertos".

Para el análisis un número predeterminado de comprimidos libres de polvo pueden agitarse en un tambor con un deflector a unas revoluciones determinadas durante un tiempo especificado. A continuación se determina la pérdida de masa en porcentaje de los comprimidos libres de polvo.

En los ensayos de la presente invención se determinó la friabilidad de los comprimidos fabricados por compresión analizando la abrasión de los comprimidos en un friabilador Roche, como se describe en el apartado 2.9.7 de la 6ª edición de la Ph. Eur. 2008. Se realizaron 100 giros cada vez con el aparato, siendo la velocidad de giro de 25 $\pm$ 1 min^{-1} .

A partir de las mediciones se descubrió que las friabilidades de los comprimidos confeccionados bajo diferentes fuerzas de compresión de composiciones copulverizadas con una relación de hidrogenofosfato cálcico dihidrato: manitol: sorbitol de 70: 20:10 son considerablemente más pequeñas que en comprimidos en los que solamente se empleó hidrogenofosfato cálcico dihidrato de CD. En estos comprimidos según la invención tampoco se observó ningún tipo de "fraccionamiento". Para las composiciones cogranuladas por pulverización con una relación en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato: manitol: sorbitol en el intervalo de 50: 40 : 10 y 85 : 10 : 5, particularmente en el intervalo entre 60: 30 : 10 y 70 : 20 : 10 se observaron resultados comparativamente mejores. Se encontraron resultados especialmente buenos para las composiciones en las que la relación se encontraba en el intervalo entre 60: 30 : 10 y 70 : 20 : 10. Debido a estas propiedades mejoradas se presentan composiciones que permiten una manipulación más fiable de los pellets o bien comprimidos en procesos posteriores de procesamiento, como por ejemplo en las máquinas de envasado o instalaciones de recubrimiento y pueden ser manipulados de forma segura por los pacientes durante la extracción del blíster.

4. Menor fuerza de eyección, es decir, protección de los punzones y las máquinas de comprimir.

Las composiciones según la invención no sólo muestran una menor friabilidad, también durante el proceso de compresión se dejan notar las propiedades mejoradas. En particular, en la compresión de las composiciones según

la invención de hidrogenofosfato cálcico dihidrato/manitol/sorbitol se minimizan las fuerzas de eyección requeridas para todas las fuerzas de compresión ensayadas. Se encuentran fuerzas de eyección minimizadas, especialmente para composiciones de hidrogenofosfato cálcico dihidrato/manitol/sorbitol con una relación de 70: 20 : 10. Esto significa que en la fabricación de comprimidos de este tipo de composición combinada ternaria se consigue una protección óptima de las herramientas y la maquinaria de compresión de este proceso.

En el empleo de la composición según la invención durante el proceso de fabricación de comprimidos no hay adhesión de los comprimidos ni al punzón ni a las matrices de las máquinas de comprimir, ni tampoco entre el punzón y las matrices. Las composiciones según la invención tampoco presentan ninguna tendencia a acumularse en el punzón y la matriz y, por tanto, no provocan ninguna fricción entre el punzón y la matriz. Por tanto se pueden expulsar con muy baja presión en las matrices de compresión.

Las composiciones según la invención se pueden procesar industrialmente durante un tiempo prolongado de manera continua y estable en las correspondientes máquinas de comprimir sin que se produzca un mal funcionamiento de la maquinaria.

Así, mediante la fabricación del precursor para la fabricación de comprimidos mediante cogranulación por pulverización de hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol en las relaciones de peso según la invención, se obtienen composiciones con un alto contenido en hidrogenofosfato cálcico, las cuales también se pueden utilizar para enriquecer alimentos con calcio y fósforo, como complementos alimenticios o en preparaciones farmacéuticas, en particular en forma de sobrecillos de polvo, pellets o cápsulas. Además, el ángulo de flujo en el intervalo de 29 a 42°, en particular de 29 a 35°, con especial preferencia en el intervalo de 29 a 30°, del material fabricado es óptimo para su procesado posterior. Por tanto, el material es excelente, por ejemplo, para la dosificación individual en las matrices de las máquinas de comprimir en la compresión o para el relleno mecánico de sobrecillos.

Para llevar a cabo la cogranulación por pulverización se preparan previamente soluciones o suspensiones acuosas de los diversos componentes. Preferiblemente se trabaja con soluciones o suspensiones al 50% [50% (m/m)], refiriéndose los datos en porcentaje al porcentaje en peso correspondiente. Así, las sustancias secas se disuelven o suspenden en agua desionizada. Para llevar a cabo la cogranulación por pulverización se ajustan las relaciones cuantitativas de hidrogenofosfato cálcico dihidrato con respecto a los polioles manitol y sorbitol en la solución de tal forma que se obtenga la relación en peso deseada entre ellos según la invención en la sustancia copulverizada. Para fabricar la solución para la pulverización se introduce en un recipiente la cantidad previamente calculada de agua desionizada. Se disuelven completamente en agua los polioles sorbitol y manitol bajo agitación a 20 - 25°C. En esta disolución clara se añade también bajo agitación el hidrogenofosfato cálcico dihidrato y la suspensión blanca se agita hasta la eventual disgregación de los aglomerados formados. Esta disolución/suspensión se pulveriza bajo agitación continua en la cogranulación por pulverización.

Para conseguir una distribución lo más homogénea posible del hidrogenofosfato cálcico dihidrato en la matriz de polioles, se puede preparar en primer lugar un granulado de partida en un procedimiento por lotes (pulverización previa), del cual se puede tomar cada vez una pequeña cantidad para disponer en el lecho fluido para uno varios procesos de cogranulación por pulverización (pulverización principal). De esta forma la cantidad de hidrogenofosfato cálcico dihidrato no distribuido homogéneamente en la matriz de poliol se puede reducir cada vez más hasta una cantidad despreciable.

Naturalmente es esencialmente más simple, si como granulado de partida se emplea el material copulverizado de la composición deseada, el cual se toma de pulverizaciones anteriores y se puede depositar en el lecho fluido. La pulverización se realiza entonces como se describe para la pulverización principal en los ejemplos siguientes.

La fabricación en continuo se lleva a cabo de forma similar a como se describe en las publicaciones EP 1 453 781A1, EP 1 319 644 A1 y WO 00/76650 A1, por ejemplo para la fabricación de alfa- o beta-manitol. En particular la fabricación en continuo de las composiciones según la invención se realiza en un granulador de lecho fluido con recirculación de polvo y eliminación continua del producto, controlándose el tamaño de grano medio del producto obtenido mediante la corriente de aire en el lecho fluido.

Mediante esta cogranulación por pulverización se consigue una distribución muy homogénea del hidrogenofosfato cálcico dihidrato, apenas soluble en agua a pH neutro, en una matriz de los polioles manitol y sorbitol, ambos solubles en agua. Esta distribución homogénea se consigue mediante un procedimiento de cogranulación por pulverización de todos los componentes a partir de una solución o suspensión acuosa en un lecho fluido. Además de un producto sensorialmente agradable (sensación en la boca), de este modo se consigue también un producto con muy buenas propiedades para la compresión directa.

El principio del procedimiento de cogranulación por pulverización y la construcción del equipo se deducen a partir de las publicaciones de patentes EP 1 453 781 (beta-manitol), EP 1 319 644 (alfa-manitol) y WO 00/76650.

Mediante la variación de los parámetros de procedimiento presión de pulverización, cantidad pulverizada, cantidad de polvo recirculado, flujo de aire caliente y temperatura del aire caliente, se consiguen fabricar las partículas del tamaño deseado. Dado el caso, se puede limitar también el tamaño de grano mediante un cribado en la descarga del equipo. Los granos gruesos se pueden reducir mediante un ventilador de molturación e introducirse de nuevo en el sistema de pulverización.

En principio la fabricación de las composiciones según la invención se realiza de forma similar a como se describe en las patentes EP 1 453 781A1, EP 1 319 644 A1 para la fabricación de alfa- y beta-manitol o en WO 00/76650 A1. O sea, la cogerulación por pulverización se lleva a cabo en un granulador de lecho fluido con recirculación de polvo en el cual se transporta el pulverizado de las disoluciones o suspensiones mediante toberas dobles sobre el polvo que se recircula simultáneamente en la zona de pulverización.

Para este propósito se ajusta la presión de las toberas dobles en el intervalo de 2 - 4 bar; trabajando preferentemente en el intervalo de 2,5 - 3,5 bar. La cantidad de gas caliente introducida en la tobera doble está regulada de tal forma que se transportan aproximadamente hasta 1,5 - 3 m³/(h kg suspensión) con una temperatura de unos 80 - 110 °C.

La recirculación de polvo se ajusta de tal forma que se consiga una recirculación de sólido en el intervalo de 0,2 - 2,0 kg sólido/(h kg suspensión). Preferentemente se trabaja en el intervalo de 0,5 - 1,5 kg sólido /(h kg solución). El proceso se desarrolla de forma especialmente favorable cuando la recirculación del sólido se encuentra en el intervalo de 0,5 - 1,0 kg/(h kg solución).

Para llevar a cabo el procedimiento el equipo se debe alimentar con aire calentado previamente. Se obtienen buenos resultados cuando el aire introducido en el equipo se calienta previamente a una temperatura en el intervalo de 45 - 120 °C. Es ventajoso para el procedimiento según la invención cuando el aire introducido presenta una temperatura en el intervalo de 65 - 110 °C. Es especialmente favorable para la formación de un cogerulado por pulverización de hidrogenofosfato cálcico/manitol/sorbitol con buenas propiedades de compresión que la temperatura del aire introducido se encuentre en el intervalo de 70 - 100 °C. La cantidad de aire introducida en el equipo se regula según la invención de tal forma que se introducen 1000 - 2000 m³/m² por hora, en particular 1200 - 1700 m³/m² por hora.

Junto con el resto de parámetros ajustados se presentan condiciones de procedimiento favorables cuando el flujo de aire en el equipo se introduce de tal forma que se ajusta la temperatura del aire de salida en el intervalo de 30 - 50 °C y se ajusta la temperatura del producto formado a una temperatura en el mismo intervalo de hasta 50°C.

Además se ha comprobado que es favorable regular las condiciones de proceso de tal forma que la cantidad de polvo en el lecho fluido se ajuste a una cantidad de lecho de 50 -150 kg/m² de lecho. Es especialmente favorable si la cantidad de lecho se encuentra en el intervalo de 80 - 120 kg/ m² de lecho.

Mediante una recirculación de polvo dirigida, tanto mediante una toma de polvo del lecho fluido como mediante una recirculación de una fracción de polvo muy fina, la cual precipita en el acabado, es decir, en la homogenización del tamaño de partícula mediante un cribado en el rellenado del producto fabricado, el proceso puede controlarse con relación al tamaño de partícula deseado.

También es posible, antes de la recirculación, moler previamente el polvo con secciones transversales de partícula grandes en el ventilador de molturación de la unidad de granulación por pulverización, siempre y cuando se trabaje en un granulador de lecho fluido, como se describe en los documentos EP 1 453 781A1 o EP 1 319 644 A1.

Mediante esta forma especial de fabricación en un proceso de cogerulación por pulverización se obtienen composiciones directamente comprimibles con una densidad aparente en el intervalo de 0,55 - 0,75 g/ml y una densidad de compactación en el intervalo de 0,73 - 0,90 g/ml. Estas propiedades están relacionadas con una distribución granulométrica de 8 hasta 47% en peso en el intervalo de 50 hasta 100 m, de 30 hasta 68% en peso en el intervalo de 100 hasta 200 m, de 6 hasta 44% en peso en el intervalo de 200 hasta 315 m y de 0,6 hasta 12 % en peso en el intervalo de 315 hasta 500 m, donde la proporción en peso de la fracción granulométrica <50 m no es superior al 7% en peso y la proporción en peso de la fracción granulométrica >500 m no es superior al 4% en peso. La composición posee un contenido en calcio en el intervalo del 11 al 20% en peso según la proporción en peso del poliol pulverizado durante la cogerulación por pulverización.

Mediante ensayos de las propiedades de compresión de las composiciones directamente comprimibles se ha descubierto que la composición según la invención puede comprimirse con una fuerza de compresión de 20 kN, obteniéndose comprimidos con una dureza >250 N, junto con una fuerza de eyección <210 N, una friabilidad < 0,12 % y un tiempo de disgregación <735 segundos. En particular, tras la compresión con una fuerza de compresión de 20 kN se obtienen comprimidos con una dureza >300 N, junto con una fuerza de eyección <110 N, una friabilidad <0,06 % y un tiempo de disgregación <620 segundos. Por contra, si se comprime la composición según la invención con una fuerza de compresión de 30 kN, se obtienen comprimidos con una dureza >430 N, junto con una fuerza de eyección <130 N, una friabilidad máxima de 0,08% y un tiempo de disgregación <480 segundos.

Según la invención, la composición directamente comprimible según la presente invención se puede incorporar a una composición o formulación, la cual se presenta en forma sólida o comprimido. Tal composición o formulación farmacéuticamente aceptable puede contener a su vez uno o varios aditivos insolubles y/o solubles en agua distribuidos homogéneamente. La distribución homogénea se puede conseguir mediante una mezcla intensiva previa con la composición directamente comprimible antes de llevar a cabo la compresión o el acabado. La distribución homogénea se puede conseguir también mediante la cogenulación por pulverización conjunta bajo condiciones adecuadas. Los aditivos solubles o insolubles en agua se seleccionan preferentemente del grupo de principios activos farmacéuticos, extractos de plantas, edulcorantes, colorantes, ácido cítrico, vitaminas y oligoelementos. Estos aditivos se seleccionan de tal forma que en la combinación de los elementos individuales de la composición sean estables y puedan almacenarse. En particular una composición o formulación de este tipo según la invención puede contener uno o varios principios activos farmacéuticos del grupo de los analgésicos, así como también uno o más edulcorantes seleccionados del grupo de acesulfamo K, aspartamo®, sacarina, ciclamato, sucralosa y neohesperidina CD para mejorar el sabor.

Para una mejor comprensión y para ilustrar la invención, a continuación se presentan ejemplos que se encuentran dentro del alcance de protección de la presente invención. Estos ejemplos también sirven para ilustrar posibles variantes. Sin embargo, a causa de la validez general del principio de la invención descrito, estos ejemplos no son apropiados para reducir el alcance de protección de la presente solicitud únicamente a éstos.

Para una mejor compresión, siempre que haya dudas se puede consultar la bibliografía y las publicaciones de patentes citadas en la descripción, las cuales deben considerarse aquí como parte de la revelación de la presente invención.

Las temperaturas que aparecen en los ejemplos siguientes y en la descripción, así como en las reivindicaciones, están siempre en °C. Si no se indica lo contrario, los porcentajes se expresan en % en peso o relaciones en peso.

Además, para los especialistas es evidente que, tanto en los ejemplos dados como en el resto de descripción, las cantidades de componentes presentes en las composiciones siempre suman como máximo 100% en peso o en moles respecto a la composición total y no pueden superar esta cantidad, incluso si se pudieran obtener valores más elevados a partir de los intervalos de porcentaje indicados. Si no se indica lo contrario, los datos en % son en % en peso, a excepción de las proporciones, que se expresan en volumen.

Ejemplos

En la realización de la cogenulación por pulverización según la invención se emplean los siguientes aparatos y procedimientos para la caracterización de las propiedades de las sustancias:

1. Densidad aparente: conforme a DIN EN ISO 60: 1999 (edición alemana) - Valores en las tablas en "g/ml"

2. Densidad de compactación: conforme a DIN EN ISO 787-11: 1995 (edición alemana) - Valores en las tablas en "g/ml"

3. Ángulo de estabilidad: conforme a DIN EN ISO 4324: 1983 (edición alemana) - Valores en las tablas en "grados"

4. Factor Hausner: cálculo conforme a la 6ª edición de la Ph. Eur. 2008, párrafo 2.9.36 "Índice de compresibilidad y factor Hausner"

5. Índice de compresibilidad: cálculo conforme a la 6ª edición de la Ph. Eur. 2008, párrafo 2.9.36 "Índice de compresibilidad y factor Hausner"; - Valores en las tablas en "%"

6. Ensayo de compresión: 492,5 g del material cuyas propiedades de compresión se quieren ensayar se mezclan con 7,5 g de Parteck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPROVE exp PhEur, BP, JP, NF, FCC Art.Nº. 1.00663 (Merck KGaA, Alemania); el estearato de magnesio se pasó previamente por un tamiz de 250 µm y se mezcló durante 5 minutos en un recipiente cerrado de acero inoxidable (capacidad: aprox. 2 l, altura: aprox. 19,5 cm, diámetro: aprox. 12 cm; medida externa) en una mezcladora orbital de laboratorio (Turbula, empresa Willy A. Bachofen, Suiza). La compresión para obtener comprimidos de 500 mg (punzón de 11 mm, redondo, plano y biselado) se consigue con una máquina de comprimir instrumentalizada excéntrica Korsch EK 0-DMS (empresa Korsch, Alemania) con el programa de análisis Catman 5.0, empresa Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM (Alemania).

Se fabrican al menos 100 comprimidos para analizar los datos de compresión e indicadores galénicos para cada fuerza de compresión (ajustes de referencia: 5+/-1, 10+/-1, 20+/-2 y 30+/-2 kN; los valores reales medidos se indican en los ejemplos).

7. Determinación de la dureza del comprimido, diámetro y altura: Erweka TBH 30 MD; empresa Erweka (Alemania); valores promedio de 20 mediciones de comprimidos para cada fuerza de compresión.

8. Abrasión de comprimidos: aparato para la determinación de friabilidad de la empresa Erweka (Alemania); parámetros del aparato y ejecución de las mediciones según Ph.Eur. 2008, 6ª edición, 2.9.7. "Friabilidad de comprimidos no recubiertos"

9. Masa de los comprimidos: valor medio del peso de 20 comprimidos; balanza: Mettler AT 201, empresa Mettler (Alemania)

10. Disgregación de comprimidos: aparato de disgregación automatizado disi4 de la empresa Biomation (Alemania); medio: agua desionizada a 37°C; parámetros del aparato y ejecución según Ph.Eur. 6ª edición "Tiempos de disgregación de comprimidos y cápsulas" (con cristal)

11. Determinación de los tamaños de partícula como tamizado en seco a través de una torre de tamices Retsch AS 200 control ,g', empresa Retsch (Alemania); Cantidad de sustancia: 40 g +/- 2 g; tiempo de tamizado: 30 minutos; amplitud: 1 mm; intervalo: 5 segundos; diámetro de los tamices utilizados: 200 mm; dimensiones del tamiz: 1000, 710, 500, 315, 200, 100, 50 y 32 m; datos de la distribución de cantidades por fracción de tamizado en las tablas como "% en peso de la pesada"

12. Determinación del contenido en calcio: titulación complejométrica con una solución de Na-EDTA e indicación potenciométrica o colorimétrica. Los principios del procedimiento se describen en la bibliografía especializada como por ejemplo en G. Jander, K.F. Jahr, H. Knoll "Análisis volumétrico - teoría y práctica de los procedimientos de titulación electroquímicos y clásicos", editorial Walter de Gruyter, 1973 ISBN 3 11 005934 7 o en los manuales de uso de los fabricantes de electrodos de titulación e indicadores, como por ejemplo de la empresa Mettler-Toledo GmbH, Alemania, o de la empresa Metrohm, Suiza. Antes de la titulación las muestras (aprox. 0,2 g de peso de muestra, pesados con exactitud) se suspenden con agua desionizada y se llevan a disolución con 5 ml de ácido clorhídrico al 25%. Se dosifican 20,00 ml de solución Titriplex(III) 0,1 mol/l (Art.Nº. 1.08431; MERCK KGaA, Alemania), se enrasa a 70 ml con agua desionizada, se añade un comprimido tampón (Art.Nº 1.08430, MERCK KGaA, Alemania) y tras su disolución se ajusta con agitación el valor de pH a 10-11 con aprox. 10 ml de solución tampón de amonio de pH 10-11 (Art.Nº. 1.09478, MERCK KGaA, Alemania). A continuación se hizo una valoración potenciométrica por retroceso con una disolución de sulfato de cinc (0,1 mol/l); a partir de la cantidad utilizada de solución de Titriplex(III) 0,1 mol/l puede calcularse estequiométricamente el contenido en calcio.

Materias primas para la preparación de las composiciones según la invención

30 Hidrogenofosfato cálcico dihidrato finamente pulverizado apto para su uso como excipiente

EMPROVE® exp Ph Eur, BP, USP, FCC, E 341 (Art.Nº. 1.02146, Merck KGaA, Alemania),

Tamaño de partícula: 99% <63 m, medido por difracción láser con dispersión húmeda Aparatos/Métodos: Malvern Mastersizer 2000, módulo húmedo Hydro 2000 S, adición directa,

Modelo de análisis: Universal;

35 Medio: agua desionizada,

Índice de refracción: medio 1.33 (parámetros MIE), Fraunhofer;

Velocidad de agitación: 2000 rpm,

Ultrasonido: 100%,

Opacidad: 10-20%,

40 Duración de la medición: 7500 ms;

Realización según el manual técnico y las especificaciones del fabricante

D(-)-Manitol apto para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, USP, JP, FCC, E 321 (Art.Nº. 1.05980, Merck KGaA, Alemania)

Pardeck® SI 400 (sorbitol) apto para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, NF, E 420 (Art.Nº. 1.03140, Merck KGaA, Alemania)

Agua desionizada

Sustancias de referencia:

- 5 Pardeck® M200 (manitol) apto para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, JP, USP, E 421 (Art.Nº. 1.00419, Merck KGaA, Alemania)

Pardeck® SI 150 (sorbitol) apto para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, JP, NF, E 420 (Art.Nº. 1.03583, Merck KGaA, Alemania)

- 10 Emcompress® Premium fosfato cálcico dibásico dihidrato, USP, hidrogenofosfato cálcico dihidrato, Ph. Eur. Fosfato cálcico dibásico, JP (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Alemania) Lote nº: A71345A

DI-CAFOS Fosfato dicálcico 2-hidrato polvo grueso, USP, FCC, Ph.Eur., JP, E 341 (Producto Nº.: C 92-14, Chemische Fabrik Budenheim KG, Alemania) Material Nº. 00000809 Lote Nº.: B09094A

DI-TAB® Fosfato dicálcico dihidrato, sin moler USP, FCC, EP, E 341 (Innophos Inc., EE.UU.; comprado a Univar GmbH, Essen, Alemania) Lote 7016

- 15 Procedimiento general de cogerulación por pulverización

Una solución o suspensión de 4 partes de agua y 4 partes de sólido, componiéndose el sólido de 6-7 partes de hidrogenofosfato cálcico dihidrato en polvo, 2-3 partes de manitol y 1 parte de sorbitol, o bien presentando el sólido la proporción de las sustancias de partida en polvo hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol en la relación deseada de la composición a preparar, se somete a un proceso de granulación (por lotes o en continuo) en un granulador de lecho fluido. Para evitar efectos de adhesión en el granulador, también se puede emplear una recirculación parcial del sólido, en particular al emplear un proceso en continuo. Mediante un proceso de tamizado posterior en caso necesario, se puede conseguir un producto con una distribución granulométrica o densidad aparente y densidad de compactación definidas.

Preparación de las disoluciones o suspensiones de pulverización:

- 25 Todas las disoluciones o suspensiones de pulverización se prepararon al 50% en peso respecto al peso de la sustancia seca y al peso del agua desionizada. Las proporciones del hidrogenofosfato cálcico dihidrato respecto a los polioles resultan de las composiciones deseadas de los productos finales deseados, como se indica en la Tabla 1.

En agua dispuesta en un recipiente se agitan a 20-25 °C los polioles hasta disolución completa. En esta disolución clara se añade también bajo agitación el hidrogenofosfato cálcico dihidrato y la suspensión blanca se agita hasta la eventual disgregación de los aglomerados formados. Esta solución/suspensión se pulveriza bajo agitación continua.

Preparación del material de partida para la cogerulación por pulverización:

Para arrancar el equipo es necesario introducir una cantidad primaria de lecho para poner en marcha el proceso de cogerulación por pulverización. Este lecho inicial se puede preparar de dos formas:

- 35 1. Se llena el equipo para iniciar el proceso de pulverización con una cierta cantidad de material reservado de copulverizaciones anteriores según la invención

o bien

2. Se llena el equipo con una mezcla física de los componentes deseados de la composición a preparar cualitativa y cuantitativamente, es decir con hidrogenofosfato cálcico dihidrato en forma de polvo; manitol y sorbitol. El proceso de cogerulación por pulverización se lleva a cabo como se ha descrito, aunque sin retirar material a la salida del equipo, más bien el material se reintroduce completamente en el proceso a través del ventilador de molturación hasta que se alcanza una estabilidad en el control del proceso y una composición del producto según la invención. Después empieza el ajuste de la distribución granulométrica con retirada de producto como se describe para un control del proceso en continuo.

45 Para ilustrar el procedimiento correspondiente se describe su ejecución en el ejemplo que conduce a la preparación de la composición copulverizada, denominada producto E en adelante. Para obtener un producto de partida que se

pueda utilizar en la cogerulación por pulverización, se prepara un precursor adecuado mediante una pulverización previa que se puede introducir en el granulador de lecho fluido para la propia cogerulación por pulverización, la pulverización principal:

1. Pulverización previa: Se disuelven 0,20 kg de manitol y 0,25 kg de sorbitol en 2,20 kg de agua desionizada bajo agitación a 20 – 25 °C. A continuación se suspenden en la solución clara bajo agitación 1,75 kg de hidrogenofosfato cálcico dihidrato.

En un granulador de lecho fluido, como se describe a modo de ejemplo en el documento WO 00/76650 A1, o bien como lo distribuye la empresa Glatt (GPCG 5, empresa Glatt, Alemania), se disponen 0,3 kg de polvo de manitol y se llevan a turbulencia. Sobre este lecho fluido se pulveriza la suspensión de pulverización descrita.

Al realizar esta cogerulación por pulverización se llevan a cabo los siguientes ajustes para controlar el granulador de lecho fluido GPCG 5:

Válvula de admisión: aprox. 20% (aprox. 225m³/h),

Válvula de escape: aprox. 25%

Temperatura del aire de admisión: aprox. 70°C,

Tobera: como tobera doble 1,2 mm en Top down, posición superior de la tobera, presión de pulverización de 3,5 bar;

Velocidad de pulverización: en aumento desde 0,02 kg/minuto a 0,12 kg/minuto;

Ajuste de la temperatura del aire de escape: aprox. 40°C;

Tras la pulverización realizada, el material obtenido se continúa secando durante aproximadamente de 10 a 20 minutos en el lecho fluido, donde la temperatura del aire de admisión se ajusta de tal forma que la temperatura del producto sube hasta los 50 °C.

2. Pulverización principal: a 2,50 kg de agua desionizada se añaden bajo agitación 0,50 kg de manitol y 0,25 kg de sorbitol. A la disolución clara así obtenida se añaden 1,75 kg de hidrogenofosfato cálcico dihidrato. La suspensión generada se continúa agitando durante aproximadamente una hora para destruir eventualmente todos los aglomerados formados.

En el granulador de lecho fluido (GPCG 5) se pulverizan 0,5 kg del pulverizado previo y la suspensión, tal y como se ha detallado anteriormente para la preparación del pulverizado previo.

A esta primera pulverización principal le pueden seguir otras pulverizaciones, empleándose en cada pulverización solo una pequeña parte del pulverizado previo como carga inicial del lecho fluido, por ejemplo, 0,5 kg como se ha descrito anteriormente. De este modo la proporción "no copulverizada" del producto se reduce de forma continua. Se comprueba que el producto está completamente seco mediante la determinación complejométrica de calcio (como ensayo en proceso). Al mismo tiempo mediante esta determinación se puede reconocer un eventual "secado excesivo" del hidrogenofosfato cálcico dihidrato, es decir, una pérdida eventual de agua de cristalización.

Resultados experimentales

Los resultados obtenidos en los diversos ensayos se muestran en las siguientes tablas 1 - 5.

En la tabla 1 se resumen las composiciones ensayadas con diferentes proporciones en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol.

La tabla 2 contiene los datos físicos determinados de las composiciones ensayadas. En la tabla 4 se agrupan los datos físicos referidos a hidrogenofosfato cálcico dihidrato directamente comprimible comercial y a una mezcla mecánica comprimida en forma de comprimidos de hidrogenofosfato cálcico dihidrato de CD, manitol y sorbitol. En la tabla 3 se resumen los datos de compresión para obtener comprimidos, fuerza de compresión, dureza del comprimido, friabilidad, tiempo de disgregación y fuerza de eyección de las composiciones ensayadas. En la tabla 5 se comparan los datos de compresión para obtener comprimidos relativos al hidrogenofosfato cálcico dihidrato de CD comercial con aquellos de las combinaciones cogeruladas por pulverización de hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol especialmente preferibles de los ejemplos E y D.

La Fig. 1 muestra una comparación del perfil de dureza respecto a la fuerza de compresión de las composiciones de hidrogenofosfato cálcico dihidrato copulverizado ensayadas.

Mediante los perfiles se observa que las durezas de los comprimidos sólo varían entre aproximadamente 50 y 100 N al comprimir hidrogenofosfato cálcico dihidrato cogeranulado por pulverización con pequeñas cantidades añadidas de manitol/sorbitol (ejemplo H) para obtener comprimidos con una fuerza de compresión en aumento. Sin embargo, se consiguen productos con una dureza entre aproximadamente 50 y 220 N si se comprime una composición copulverizada de 70% en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato y 30% en peso de manitol en las mismas condiciones con fuerza de compresión en aumento. Para el resto de las composiciones ensayadas se obtienen comprimidos con durezas notablemente superiores en las mismas condiciones. En particular, se obtienen durezas especialmente altas para composiciones en las cuales la proporción en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato: manitol: sorbitol es de 60: 30 : 10, o bien 70 : 20 : 10.

Como se muestra en la Fig. 3, comparando las composiciones según la invención con hidrogenofosfato cálcico dihidrato directamente comprimible comercial se puede concluir que se pueden alcanzar durezas de comprimido considerablemente más altas para las mismas fuerzas de compresión especialmente en composiciones en las que la proporción en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato: manitol: sorbitol es de 60: 30 : 10, o bien 70 : 20 : 10. Esto es válido incluso para composiciones en las que el hidrogenofosfato cálcico dihidrato se copulveriza con al menos uno de los polioles manitol o sorbitol, tal como se muestra en la comparación entre las composiciones A y B y las sustancias puras de las figuras 1 y 3. Es especialmente sorprendente la mezcla física de hidrogenofosfato cálcico dihidrato de C, manitol de CD y sorbitol de CD. Esta presenta, en comparación con los comprimidos a partir de sustancias puras para diferentes fuerzas de compresión, comparativamente valores pequeños de incremento de dureza de los comprimidos.

A pesar del incremento de dureza de los comprimidos, los comprimidos correspondientes a partir de composiciones según la invención muestran tiempos de disgregación muy cortos en comparación con las sustancias puras, como se deduce a partir de la representación gráfica de la Fig. 2 y la Fig. 4. Mientras que una composición comprimida para obtener comprimidos compuesta de un 90% en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato y respectivamente 5% en peso de manitol y sorbitol con una dureza creciente entre 47 y 89 N, muestra un tiempo de disgregación muy prolongado de más de 3600 segundos, las composiciones según la invención presentan solamente tiempos de disgregación en el rango de entre 300 segundos a 750 segundos pese a mostrar durezas incrementadas, a excepción de los tiempos de disgregación entre 900 a 1160 segundos para composiciones compuestas de 70% en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato y 30% en peso de sorbitol para una dureza de 342 N y para composiciones compuestas de 85% en peso de hidrogenofosfato cálcico dihidrato, 10% en peso de manitol y 5% en peso de sorbitol.

Mientras que los tiempos de disgregación de los comprimidos a partir de mezclas físicas de hidrogenofosfato cálcico dihidrato de CD, manitol de CD y sorbitol de CD aumentan al incrementar la dureza, como se deduce de la Fig. 4, en las composiciones según la invención los tiempos de disgregación varían comparativamente menos al incrementar la dureza, o bien permanecen casi constantes en las composiciones especialmente preferidas D y E. Si bien los tiempos de disgregación de los comprimidos de hidrogenofosfato cálcico dihidrato de CD comercial permanecen más o menos constantes al aumentar la dureza, son sin embargo esencialmente mucho más altos, es decir, mientras que los comprimidos fabricados a partir de las composiciones según la invención tienen tiempos de disgregación en el intervalo de 300 a 1160 segundos, los tiempos de disgregación de los comprimidos de hidrogenofosfato cálcico dihidrato de calidad comercial son superiores a 3600 segundos.

En la Fig. 5 se representan las durezas de los comprimidos fabricados respecto a la fuerza de eyección. A modo de ejemplo, las durezas de los comprimidos fabricados a partir de las composiciones de los ejemplos D y E y las fuerzas de eyección asociadas a ellos se comparan con las de los correspondientes productos comerciales. Esta comparación muestra de forma gráfica que los comprimidos a partir de las composiciones según la invención, a pesar de durezas incrementadas se pueden expulsar de las máquinas de comprimir con una fuerza de eyección que se incrementa relativamente poco. Los correspondientes datos comparativos también se pueden tomar de la Tabla 5. Por contra, para los productos comerciales comparados aumentan muchísimo las fuerzas de eyección necesarias para incrementos muy pequeños de las durezas de comprimido. Por consiguiente, la carga sobre las máquinas de comprimir es considerablemente inferior utilizando las composiciones directamente comprimibles según la invención en comparación con el uso de composiciones comerciales.

Tabla 1:

Producto	Hidrogenofosfato cálcico dihidrato Art. N°: 1.2146 Merck KGaA, Alemania [% en peso]	Manitol Art. N°: 1.05980 Merck KGaA, Alemania [% en peso]	Sorbitol (Parteck SI 400) Art. N°: 1.03140 Merck KGaA, Alemania [% en peso]
A *1	70	30	
B *2	70		30
C	50	40	10
D	60	30	10
E	70	20	10
F	80	15	5
G	85	10	5
H *3	90	5	5
*1 Ejemplo comparativo *2 Ejemplo comparativo *3 Ejemplo comparativo			

5

Tabla 2:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Densidad aparente [g/ml]	0,70	0,59	0,63	0,60	0,66	0,70	0,71	0,68
Densidad de compactación [g/ml]	1,00	0,71	0,77	0,76	0,78	0,88	0,85	0,79
Ángulo de flujo [°]	41,3	31,8	32,6	29,1	29,6	34,7	33,1	34,7
Factor Hausner:	1,43	1,20	1,22	1,27	1,18	1,26	1,20	1,16
Índice de compresibilidad [%]	30,00	16,90	18,18	21,05	15,39	20,46	16,47	13,92
Distribución granulométrica [% en peso]								
< 32 m	33,63	0	0	0,07	0	0,09	0	0,02
32 - 50 m	38,11	0,07	1,92	1,98	2,62	6,78	2,02	0,51
50 - 100 m	19,54	0,41	8,36	17,82	16,96	46,06	36,56	7,63
100 - 200 m	5,92	2,85	30,76	67,36	34,00	39,47	48,75	9,81
200 - 315 m	1,15	30,05	43,35	11,61	35,31	3,26	6,17	12,00
315 - 500 mm	0,62	39,14	11,92	0,64	8,90	1,86	4,45	32,07
500-710 m	0,35	27,30	2,75	0,31	2,21	0,84	1,74	22,32
710 -1000 m	0,33	0,18	0,90	0,09	0	0,92	0,31	15,35
>1000 m	0,35	0	0,04	0,12	0	0,72	0	0,29
Contenido en calcio [%]								
- teórico	16,3	16,3	11,7	14,0	16,3	18,6	19,8	21,0
- encontrado	16,7	16,8	12,0	14,0	16,5	18,7	20,0	20,8

Tabla 3:

Producto co-pulverizado	Fuerza de compresión [kN]		Dureza del comprimido [N]	Friabilidad [%]	Tiempo de disgregación [s]	Fuerza de eyección [N]
	teórico	real				
A	5	5,4	56	1,05	286	75
	10	10,2	94	0,335	341	140
	20	21,2	170	0,172	351	292
	30	30,1	209	0,145	497	393
B	5	5,1	78	0,059	725	76
	10	9,7	151	0,264	717	119
	20	19,8	281	0,103	948	179
	30	29,1	342	0,103	1158	200

(continuación)

Producto co-pulverizado	Fuerza de compresión [kN]		Dureza del comprimido [N]	Friabilidad [%]	Tiempo de disgregación [s]	Fuerza de eyección [N]
	teórico	real				
C	5	5,5	76	0,106	589	74
	10	10,0	152	0,066	566	118
	20	20,4	284	0,084	662	175
	30	29,7	337	0,093	727	208
D	5	5,1	80	0,245	602	97
	10	10,0	187	0,132	631	148
	20	20,1	381	0,111	623	205
	30	29,3	444	0,129	490	236
E	5	5,3	73	0,019	732	40
	10	9,5	153	0,014	505	69
	20	20,3	388	0,059	613	107
	30	30,9	458	0,080	474	125
F	5	5,1	61	0,129	336	63
	10	10,8	152	0,103	621	108
	20	19,7	279	0,114	523	160
	30	29,8	334	0,118	687	201
G	5	5,1	56	0,133	434	49
	10	10,7	136	0,108	726	95
	20	19,6	259	0,100	734	155
	30	28,6	320	0,102	1059	199
H	5	5,0	47	0,173	794	51
	10	10,0	69	0,150	2278	87
	20	21,4	98	0,149	>3600	156
	30	31,7	89	0,118	>3600	165

5

Tabla 4:

	Emcompress Premium	DI-CAFOS	DI-TAB	Emcompress Premium/ Parteck M 200/ Parteck SI 150 70:20:10 mezcla mecánica
Densidad aparente [g/ml]	0,72	0,84	0,82	0,70
Densidad de compactación [g/ml]	0,90	1,02	1,03	0,86
Ángulo de flujo [°]	31,8	29,6	30,1	30,6
Factor Hausner:	1,25	1,21	1,26	1,23
Índice de compresibilidad [%]	20,00	17,65	20,39	18,61
Distribución granulométrica [% en peso]				
< 32 m	0,02	0,10	0,02	0
32 - 50 mm	1,62	1,29	1,79	1,54
50 - 100 m	15,64	9,76	13,35	19,50
100 - 200 m	67,62	72,14	41,45	60,24
200 - 315 mm	14,71	16,48	42,93	17,14
315 - 500 mm	0,32	0,23	0,42	1,32
500 - 710 mm	0,05	0	0,02	0,16
710 - 1000 m	0,02	0	0,02	0,05
>1000 m	0	0	0	0,05

Tabla 5:

Producto	Fuerza de compresión [kN]		Dureza del comprimido [N]	Friabilidad [%]	Tiempo de disgregación [s]	Fuerza de eyección [N]
	teórico	real				
Producto según la invención Ejemplo E	5	5,3	73	0,019	732	40
	10	9,5	153	0,014	505	69
	20	20,3	388	0,059	613	107
	30	30,9	458	0,080	474	125
Producto según la invención Ejemplo D	5	5,1	80	0,245	602	97
	10	10	187	0,132	631	148
	20	20,1	381	0,111	623	205
	30	29,3	444	0,129	490	236
Emcompress Premium JRS *	5	5,4	15	100	>3600	82
	10	10,0	20	90,239	>3600	141
	20	19,8	54	0,632	>3600	259
	30	28,9	87	0,350	>3600	362
DI-CAFOS Budenheim *	5	5,2	25	31,07	>3600	112
	10	9,6	46	0,507	>3600	160
	20	19,4	88	0,293	>3600	267
	30	31,2	133	0,188	>3600	383
DI-TAB Innophos *	5	4,8	20	100	>3600	53
	10	10,3	44	0,612	>3600	108
	20	20,4	83	0,279	>3600	209
	30	29,7	118	0,192	>3600	296
Mezcla física *	5	5,0	19	4,282	555	18
	10	9,6	40	1,223	725	83
Emcompress Premium/ Parteck M 200/ Parteck SI 150 70:20:10	20	20,2	84	0,474	1517	214
	30	30,7	125	0,174	2366	309
* Ejemplo comparativo						

REIVINDICACIONES

1. Composición directamente comprimible para la fabricación de comprimidos **caracterizada porque** contiene hidrogenofosfato cálcico dihidrato: manitol: sorbitol en una proporción en peso en el intervalo de 50: 40 : 10 y 85 : 10 : 5, la cual se puede obtener mediante un procedimiento, donde una solución o suspensión que contiene hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol en una proporción en peso entre ellos en el intervalo de 50: 40 : 10 a 85: 10 : 5 en agua, donde se disuelven o se suspenden 4 partes de sólido en 4 partes de agua, se somete a un proceso de cogranulación por pulverización, bien en un proceso por lotes (batch) o de forma continua en un granulador de lecho fluido.
2. Composición directamente comprimible según la reivindicación 1 para la fabricación de comprimidos **caracterizada porque** se compone de una combinación de hidrogenofosfato cálcico dihidrato, manitol y sorbitol en una proporción en peso en el intervalo de 60: 30 : 10 y 70 : 20 : 10.
3. Composición directamente comprimible según una de las reivindicaciones anteriores 1 o 2 **caracterizada porque** presenta un ángulo de flujo en el intervalo de 29 a 42°, particularmente de 29 a 35°, con especial preferencia en el intervalo de 29 a 30°.
4. Composición directamente comprimible según una o varias de las reivindicaciones anteriores de la 1 a la 3 **caracterizada porque** presenta una densidad aparente en el intervalo de 0,55 - 0,75 g/ml para una densidad de compactación en el intervalo de 0,73 - 0,90 g/ml.
5. Composición directamente comprimible según una o varias de las reivindicaciones anteriores de la 1 a la 4 **caracterizada porque** presenta una distribución granulométrica de 8 hasta 47% en peso en el intervalo de 50 hasta 100 m, de 30 hasta 68% en peso en el intervalo de 100 hasta 200 m, de 6 hasta 44% en peso en el intervalo de 200 hasta 315 m y de 0,6 hasta 12% en peso en el intervalo de 315 hasta 500 m, donde la proporción en peso de la fracción granulométrica <50 m no es superior al 7% en peso y la proporción en peso de la fracción granulométrica >500 m no es superior al 4% en peso.
6. Composición directamente comprimible según una o varias de las reivindicaciones anteriores de la 1 a la 5 **caracterizada porque** presenta un contenido en calcio en el intervalo de 11 a 20% en peso.
7. Composición directamente comprimible según una o varias de las reivindicaciones anteriores de la 1 a la 6 **caracterizada porque** tras la compresión con una fuerza de compresión de 20 kN se obtienen comprimidos con durezas > 250 N, junto con una fuerza de eyección < 210 N, una friabilidad <0,12 % y un tiempo de disgregación <735 segundos.
8. Composición directamente comprimible según una o varias de las reivindicaciones anteriores de la 1 a la 6 **caracterizada porque** tras la compresión con una fuerza de compresión de 20 kN se obtienen comprimidos con durezas > 300 N, junto con una fuerza de eyección < 110 N, una friabilidad <0,06 % y un tiempo de disgregación <620 segundos.
9. Composición directamente comprimible según una o varias de las reivindicaciones anteriores de la 1 a la 6 **caracterizada porque** tras la compresión con una fuerza de compresión de 30 kN se obtienen comprimidos con durezas > 430 N, junto con una fuerza de eyección < 130 N, una friabilidad máxima de 0,08% y un tiempo de disgregación <480 segundos.
10. Composición o formulación **caracterizada porque** contiene una composición directamente comprimible según una o varias de las reivindicaciones anteriores de la 1 a la 9 y se presenta como forma sólida o como comprimido.
11. Composición o formulación según la reivindicación 10 **caracterizada porque** contiene uno o varios aditivos insolubles en agua y/o solubles en agua distribuidos homogéneamente.
12. Composición o formulación según las reivindicaciones 10 o 11 **caracterizada porque** contiene uno o varios aditivos seleccionados del grupo de principios activos farmacéuticos, extractos de plantas, edulcorantes, colorantes, ácido cítrico, vitaminas y oligoelementos.
13. Composición o formulación según una de las reivindicaciones 10, 11 o 12 **caracterizada porque** contiene uno o varios principios activos farmacéuticos del grupo de los analgésicos.
14. Composición o formulación según una de las reivindicaciones 10, 11, 12 o 13 **caracterizada porque** contiene uno o varios edulcorantes seleccionados del grupo de acesulfamo K, aspartamo, sacarina, ciclamato, sucralosa y neohesperidina de CD.

Fig. 1

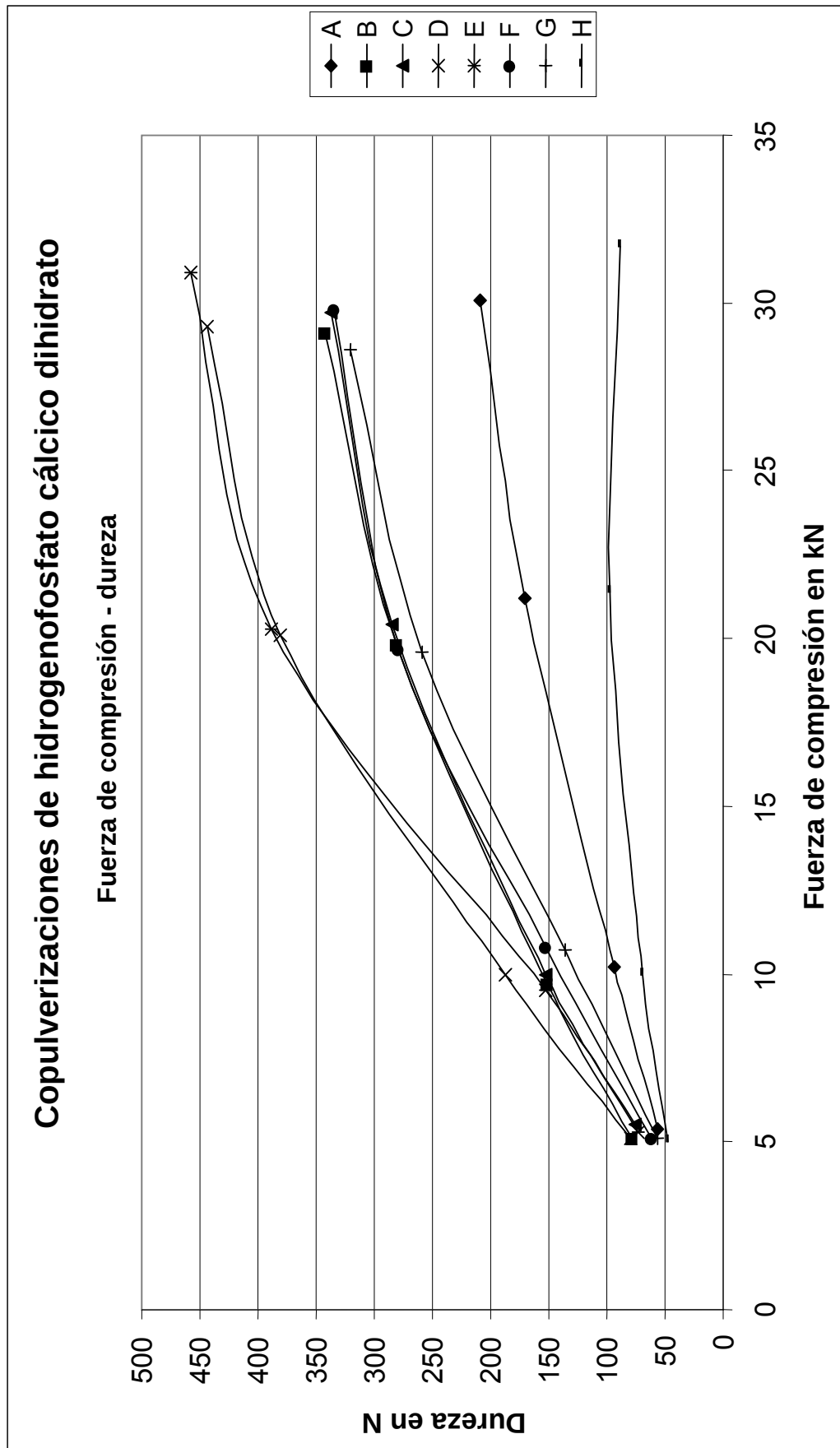


Fig. 2

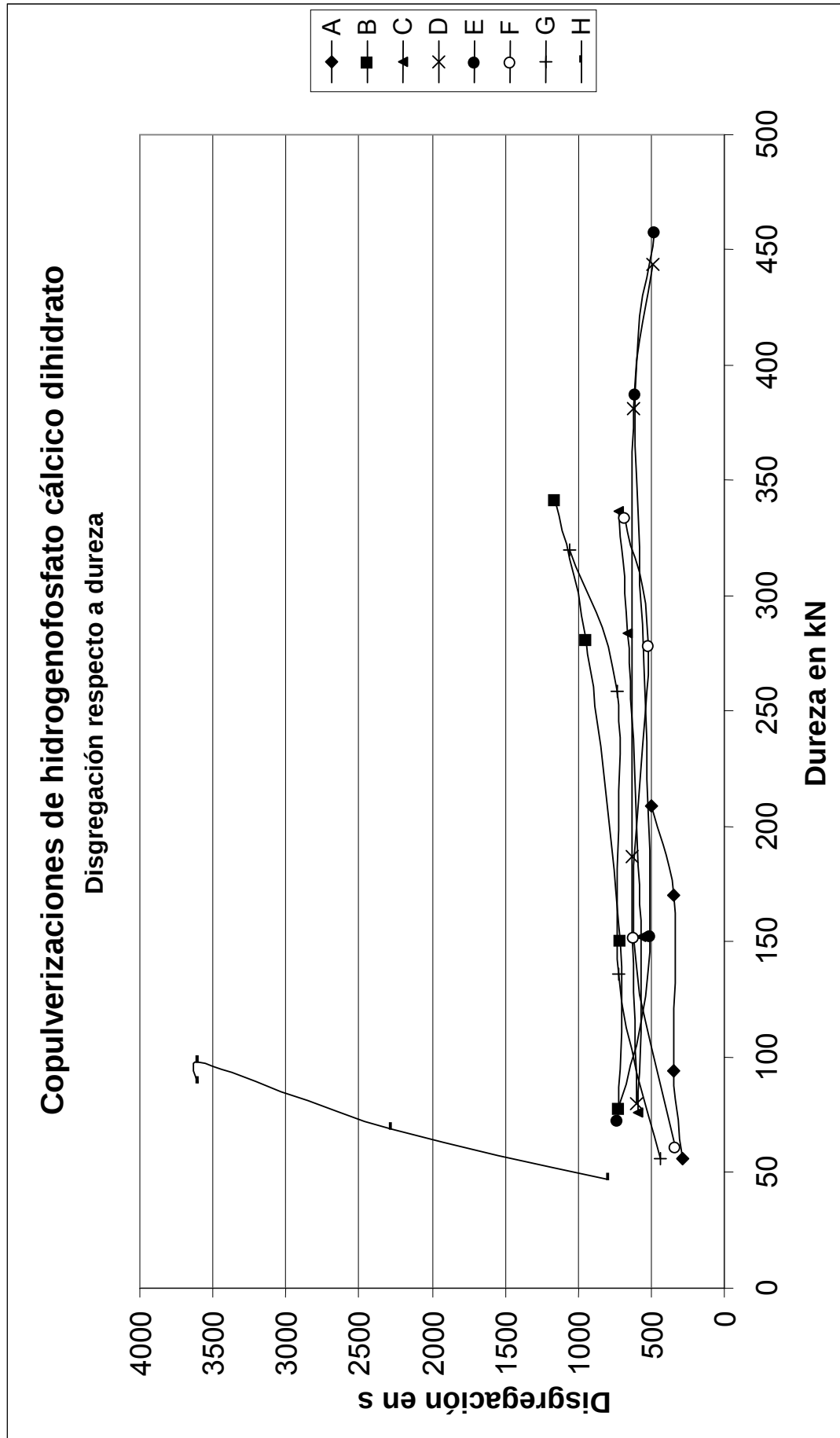


Fig. 3

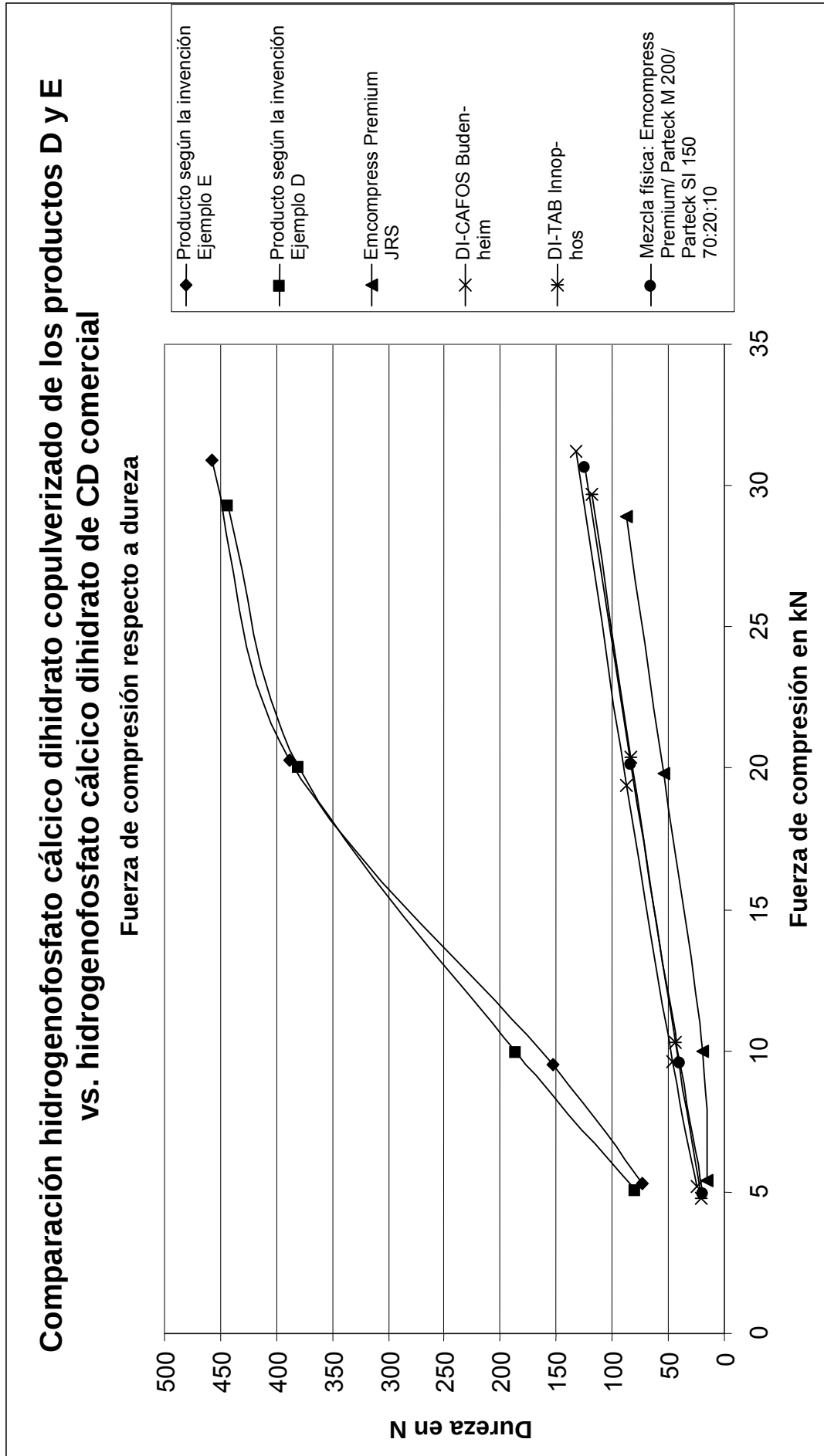


Fig. 4

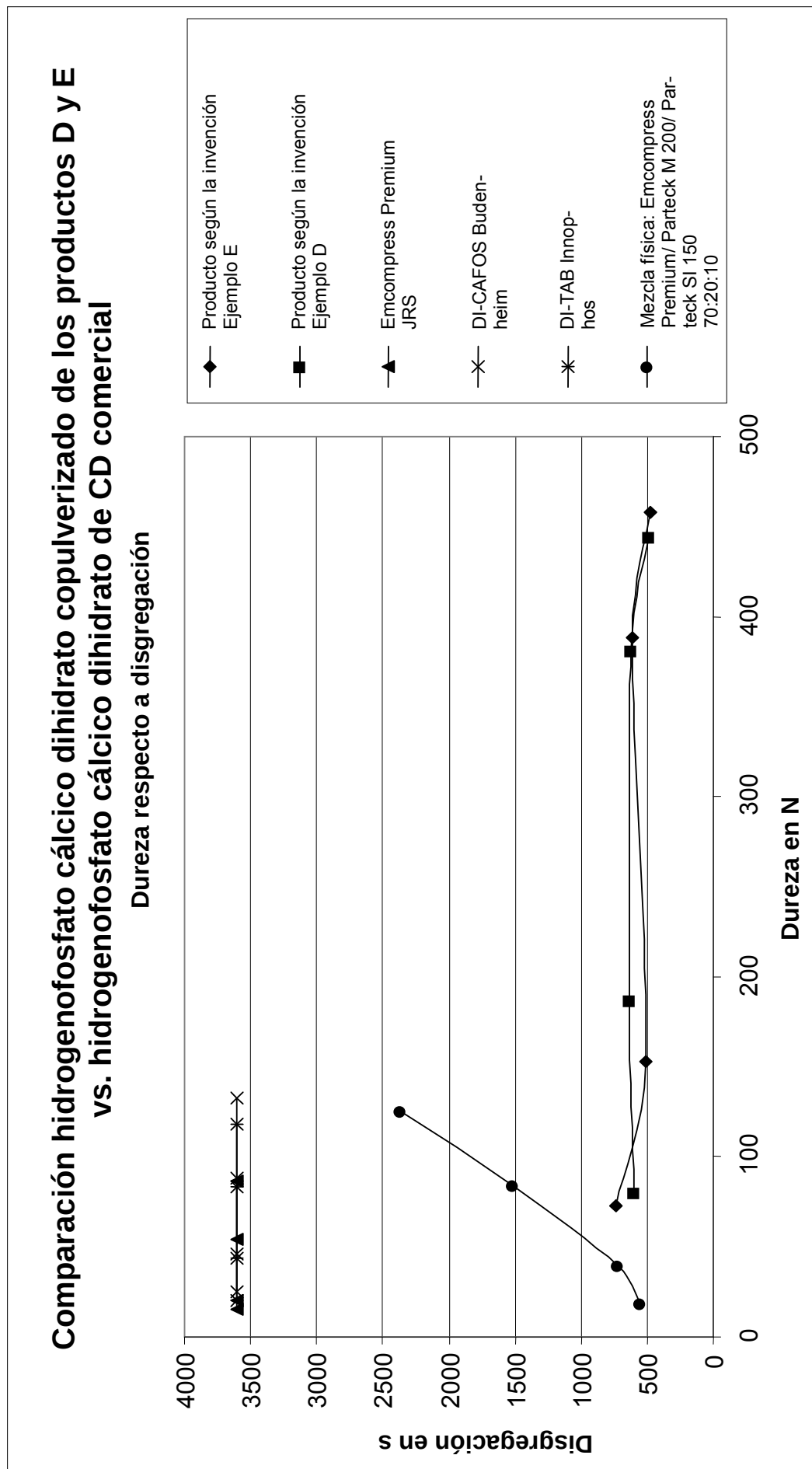


Fig. 5

