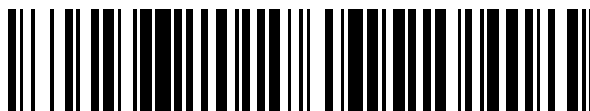


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 640**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 33/06** (2006.01)  
**A23L 1/09** (2006.01)  
**A23L 1/304** (2006.01)  
**A23L 1/303** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2006 E 06818155 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 1962807**

54 Título: **Compuestos con contenido en calcio revestidos con una película y/o granulados y uso de los mismos en composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**07.12.2005 DK 200501736**  
**15.09.2006 DK 200601203**  
**06.10.2006 US 850130 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.11.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PIENE, JAN YNGVAR**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 521 640 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**

Compuestos con contenido en calcio revestidos con una película y/o granulados y uso de los mismos en composiciones farmacéuticas

5 Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos con contenido en calcio que han sido al menos parcialmente revestidos con una película y/o granulados con una sustancia soluble en agua y una sustancia polimérica, y al uso de compuestos de este tipo en composiciones farmacéuticas. Los compuestos con contenido en calcio que han sido al menos parcialmente revestidos con una película y/o granulados han demostrado ser adecuados para la preparación de comprimidos que tienen una muy alta carga de calcio elemental y un tamaño convenientemente pequeño.

15 Antecedentes

La actual administración de calcio en forma de suplementos o especialidades medicinales que se deben tomar por vía oral se caracterizan frecuentemente por una serie de desventajas o características técnicas inferiores, además de una aceptación desfavorable por parte del consumidor.

20 El calcio se administra más frecuentemente en forma de carbonato de calcio, ya que esta sal contiene una alta carga de calcio. Normalmente se administran en una sola dosis 500 mg de  $\text{Ca}^{2+}$  equivalentes a 1250 mg de carbonato de calcio. La incorporación de 1250 mg de carbonato de calcio en un comprimido que se debe tragar no representa una buena forma de administración, ya que el comprimido es voluminoso y no es fácil de tragar.

25 Una forma de dosificación utilizada cada vez más que contiene carbonato de calcio es "una formulación de comprimido masticable", ya que esta forma de dosificación presenta una opción más aceptable para el paciente. Una mejora adicional es la formulación en masa fundida del comprimido, que se dispersa rápidamente en la boca sin la necesidad de masticar.

30 Sin embargo, los comprimidos masticables y las formulaciones en masa fundida de comprimidos tienen, por un cierto número de razones, propiedades técnicas inferiores y problemas relacionados con una aceptación desfavorable del consumidor.

35 Debido al alto contenido deseado de carbonato de calcio, es necesario, a menudo, incorporar una considerable cantidad de excipientes con el fin de lograr una aglomeración satisfactoria para producir un granulado y una subsiguiente compresión satisfactoria para formar comprimidos. Otra razón para la incorporación de una proporción bastante elevada de excipientes tales como materiales de relleno solubles es la de lograr una forma de dosificación aceptable que se disperse rápidamente en la boca y que no se pegue a los dientes. Esto da lugar a comprimidos más bien grandes, que el paciente o consumidor encontrará difíciles de tomar.

40 Otra desventaja con los presentes comprimidos masticables es que muy a menudo contienen materiales de relleno solubles, que son bastante higroscópicos. Así pues, los comprimidos representan un problema de estabilidad cuando se almacenan en condiciones de humedad. Este problema requiere la necesidad de un envasado innecesario con el fin de proteger los comprimidos frente a la humedad, lo cual se añade al costo del producto.

45 Además, existe la necesidad de producir una forma de dosificación, que da al paciente una elección con respecto a la administración del comprimido.

50 Las personas mayores y los jóvenes prefieren con bastante frecuencia formas de dosificación que se dispersen fácilmente en agua, convirtiéndose así en bebidas. Hay así una necesidad de una forma de dosificación "multi-función", que pueda ser masticada, dispersada en agua o que se funda en la boca.

55 También hay una necesidad de un método de fabricación racional e industrial para la producción de una forma de dosificación pequeña y compacta de calcio con propiedades de multi-función, que no requiera el uso de excipientes costosos ni el uso de materiales de envasado costosos.

Material en partículas o material granular se puede producir por una diversidad de procedimientos de producción en la fabricación farmacéutica, que incluye mezcla a alta velocidad, granulación en seco o compactación,

extrusión, secado por pulverización y procesamiento en lecho fluido. El método de granulación más común en la fabricación farmacéutica es por mezcladura a alta velocidad o mezcladura de alto cizallamiento y subsiguiente secado del granulado húmedo en un lecho fluido. Este método produce un granulado denso que es apropiado para la fabricación de comprimidos pequeños con una alta densidad. La granulación en lecho fluido se utiliza mucho menos, ya que éste es un proceso más complicado y más costoso con respecto a la inversión, la validación del procedimiento y los costes de funcionamiento. El proceso de granulación en lecho fluido produce un granulado menos denso, que es indeseable cuando se han de fabricar los comprimidos ordinarios a ser tragados.

La formulación eficaz de productos masticables de calcio exige materias primas muy especializados y, lo más importante, un procedimiento de producción muy delicado. La importancia de combinar las características críticas de las materias primas, junto con un procedimiento de producción seleccionado se ha demostrado para comprimidos masticables de calcio en la solicitud de patente europea publicada con el nº 1128815 de Nycomed Pharma AS.

Este documento describe un procedimiento, mediante el cual se reduce el volumen indeseablemente alto de un comprimido masticable con contenido en carbonato de calcio. El reducido tamaño del comprimido se ha conseguido mediante la selección cuidadosa de las propiedades físicas de la fuente de carbonato de calcio y un proceso de granulación en lecho fluido y secado. Se encontró que las ventanas óptimas para el tamaño medio de partícula y la superficie específica eran de 3 a 40  $\mu\text{m}$  y de 0,1 a 1,2  $\text{m}^2/\text{g}$ , respectivamente, para las calidades preferidas de carbonato de calcio. La elección del intervalo de tamaños de las partículas era especialmente importante con el fin de lograr una aptitud de masticación y dispersión satisfactorias en la boca, mientras que la superficie específica era importante para lograr un tiempo de procesamiento corto o eficiente durante la granulación y fase de secado en un lecho fluido. La etapa de granulación en lecho fluido ha resultado en una distribución muy homogénea del aglutinante, que a su vez resulta en una dispersión rápida del comprimido cuando se mastica, pero también muy buenas propiedades de consolidación durante la etapa de formación de comprimidos. Esta última propiedad es muy importante para la productividad de máquinas de formación de comprimidos de alta velocidad para asegurar la salida máxima y una demanda mínima para la limpieza y el mantenimiento de las herramientas de formación del comprimido.

Sin embargo, el uso de la granulación en lecho fluido y del secado da lugar a algunos problemas que permanecen sin resolver. Estos problemas están relacionados tanto con la flexibilidad de la composición del granulado en lecho fluido como para los problemas de procesamiento durante la ejecución de una receta para el lote.

Los problemas de formulación y procesamiento se establecen en la siguiente sección:

- El tratar de hacer una formulación masticable de calcio más compacta reduciendo la cantidad de excipientes ha demostrado ser difícil debido a la aglomeración insatisfactoria que resulta en un granulado que contenía demasiado material fino. De igual manera, se ha encontrado que es difícil la subsiguiente compresión del comprimido debido a las propiedades insuficientes de formación de comprimidos que resultan en un comprimido no cohesivo con un alto porcentaje insatisfactorio para la friabilidad.
- Reducir el nivel de excipientes también ha reducido las cualidades sensoriales para la formulación de comprimido masticable que resulta en una aceptación reducida por el cliente o el paciente.
- Problemas de procesamiento regulares son la adherencia de un polvo o granulado a las partes internas del aparato de lecho fluido, a las boquillas de pulverización y a los filtros de aire. Otro problema ha sido las partículas de polvo fino que se alojan debajo del tamiz del producto en la cámara inferior en donde el aire de entrada pasa al lecho fluido. Además de la deposición gradual de capas de polvo en la cámara de expansión, esto provoca una necesidad de una limpieza regular.
- Durante el curso de una receta para el lote de granulado de calcio ha habido problemas para asegurar una fluidización satisfactoria durante el final de la etapa de granulación y el comienzo de la etapa de secado. Especialmente durante la temporada de verano, en la que la capacidad de deshumidificación está en sus límites, se han producido problemas con el secado insuficiente y la formación de grumos en el recipiente del producto. Esto causa un problema importante en los lotes de granulado, que no están de acuerdo con la especificación con respecto al contenido de humedad que es demasiado alto.

La patente de EE.UU. 5.939.091: "Método para la fabricación de comprimidos de fusión rápida" de Warner Lambert Company describe composiciones y procedimientos para producir y comprimidos de desintegración rápida y de fusión rápida con contenido en carbonato de calcio.

5 La patente especifica el uso de metales alcalinos de baja densidad con una densidad en el intervalo de 0,3 g/ml a aproximadamente 0,55 g/ml, ya que estas cualidades, después de un secado por pulverización o compactación se pueden comprimir para formar comprimidos, que tiene una baja densidad y que exhiben una rápida desintegración en la cavidad bucal y una sensación suave en la boca. Se describe que los comprimidos producidos con carbonato de calcio basados en una calidad más densa de 0,85 g/ml no resultan en una sensación aceptable en la boca.

10 Sin embargo, el documento US 5.939.091 no describe composiciones que dan una desintegración rápida a altas cargas de carbonato de calcio y, por consiguiente, no producen soluciones con respecto a la producción de comprimidos pequeños y densos con propiedades de rápida desintegración y sensoriales buenas.

15 El documento WO 2004/047810 A1: "Comprimidos de disolución rápida basados en manosa" de Purdue Research Foundation ofrece una visión general sobre las actuales tecnologías y patentes para la fabricación de comprimidos de rápida disolución, rápida desintegración o rápida fusión. Enumera la siguiente tabla para las tecnologías utilizadas en la preparación de comprimidos de disolución rápida:

	<u>Ventajas</u>	<u>Desventajas</u>
1. Liofilización	Disolver en segundos	Muy frágil, costoso
2. Moldeo	Baja presión para producir comprimidos.	Deficiente resistencia mecánica
3. Sublimación	Ninguna presión para producir comprimidos	Uso de materiales volátiles
25 4. Compresión directa	Alta resistencia mecánica, bajo costo	Desintegración lenta

El documento WO 2004/047810 A1 describe un método laborioso para producir comprimidos de desintegración rápida con manosa, que implica comprimir primero una mezcla de manosa y fármaco en polvo para producir una comprimido con muy baja resistencia mecánica y, en segundo lugar, exponer este frágil comprimido a vapor de agua o a una humedad elevada para establecer puentes de líquido y en que los comprimidos se secan subsiguientemente para producir comprimidos con una resistencia mecánica incrementada de 40 Newton.

El documento US 6.149.941: "Sabor de ingredientes farmacéuticos activos" de Merck Patent Gesellschaft describe un procedimiento para mejorar el sabor de formulaciones sólidas que contienen uno o más ingredientes activos. El procedimiento implica el secado conjunto por pulverización del ingrediente activo con al menos un poliol, en que el ingrediente activo como el poliol se disuelven o dispersan en la fase acuosa antes de comenzar el secado por pulverización ya sea en un equipo de secado por pulverización o en un aparato de lecho fluido.

La patente describe además que el comportamiento de formación de comprimidos de polioles tales como manitol, lactitol, isomaltol y xilitol es deficiente, resultando en una baja dureza del comprimido, el desprendimiento de capas y una friabilidad severa de los comprimidos. Por otra parte, se encontró que sorbitol proporcionaba comprimidos con una muy buena dureza de los mismos y comprimidos con superficies lisas particulares. El empleo de sorbitol en las composiciones de los ejemplos en la patente estaba en el intervalo de 10 a 33%, lo que dio lugar a comprimidos con propiedades sensoriales mejoradas con respecto al sabor y la aptitud de masticación.

Por lo tanto, la técnica anterior sugiere que los comprimidos densos con contenido en carbonato de calcio no producen comprimidos con una desintegración rápida en la cavidad bucal y con una sensación aceptable en la boca. La técnica anterior también indica que cuando se formulan comprimidos masticables es importante elegir un poliol tal como sorbitol con buenas propiedades moldeables.

Además se puede establecer que las tecnologías y los procedimientos de producción de comprimidos con propiedades de desintegración rápida o fusión rápida muy a menudo son laboriosos y costosos, en los que no se puede utilizar un equipo de procesamiento farmacéutico convencional. Con gran frecuencia, las formulaciones de fusión rápida también exhiben características desfavorables tales como tener que utilizar un alto porcentaje de excipientes, siendo higroscópicas y muy friable e inestables frente a la humedad.

Por lo tanto, existe la necesidad de producir una forma de dosificación sólida y oral mejorada que contenga un compuesto de calcio con las siguientes propiedades:

- Alta carga de calcio con el fin de producir un comprimido pequeño y denso
- Propiedades de desintegración rápida o fusión rápida
- Buenas propiedades sensoriales
- Propiedades multi-función en que el comprimido puede ser masticado, fundido en la boca o disuelto en un vaso de agua para tomar como una forma de dosificación líquida
- Buenas características de compresión de comprimidos para proporcionar comprimidos con un alto grado de resistencia mecánica
- Una formulación de comprimido robusta que pueda resistir desafíos normales de humedad del entorno
- El empleo de equipos farmacéuticos estándares y un corto tiempo de procesamiento.

#### Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones mejoradas de este tipo. La presente invención se basa en el hallazgo de que - cuando una película soluble en agua que comprende una sustancia soluble en agua y una sustancia polimérica se aplica, al menos parcialmente, sobre el compuesto con contenido en calcio - entonces sólo se requieren pequeñas cantidades de excipientes con el fin de fabricar, p. ej., comprimidos que tienen propiedades adecuadas como las arriba mencionados. Además, es posible obtener comprimidos de un tamaño relativamente pequeño y que contienen 96% p/p o más del compuesto con contenido en calcio; en particular, se puede hacer un contenido del compuesto con contenido en calcio de aproximadamente 97% p/p.

Por lo tanto, se han producido formulaciones de comprimidos de calcio masticables con excelentes propiedades sensoriales, con una cantidad de excipientes que se ha reducido a un nivel de aproximadamente 2-16,6% en peso del comprimido. Las formulaciones masticables y fundidas que contienen 500 mg de  $\text{Ca}^{2+}$  equivalente a 1250 mg de carbonato de calcio tienen un peso de comprimido de 1290 a 1500 mg y un diámetro del comprimido de 13 a 15 mm.

Esto se ha conseguido debido a un efecto sinérgico sorprendente que ha tenido lugar, conduciendo a una aglomeración rápida con una cantidad reducida de material fino y - en una subsiguiente etapa de la formación de comprimidos - resultando comprimidos con muy buenas propiedades cohesivas producidos a bajas presiones de formación de comprimidos. El efecto sinérgico se logra mediante la aplicación de una composición que contiene una sustancia soluble en agua y una sustancia polimérica en el compuesto con contenido en calcio a fin de obtener, al menos en parte, una película soluble en agua en el compuesto con contenido en calcio. Sin estar ligados por teorías, propiedades plásticas también pueden ser importantes en una subsiguiente etapa de formación de comprimidos con el fin de asegurar buenas propiedades cohesivas. Además de ello, los componentes sólidos incluidos en la composición deben ser solubles en agua, es decir, la sustancia polimérica también debe ser soluble en agua.

Por consiguiente, en un aspecto separado, la invención se refiere a un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, en donde el compuesto con contenido en calcio está en forma de partículas y/o cristales que, al menos en parte, están provistas de un revestimiento de una película soluble que tiene propiedades de unión.

La presente invención también se refiere a un método para la preparación de un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, comprendiendo el método aplicar una composición de revestimiento que comprende una o más sustancias solubles en agua y una o más sustancias poliméricas sobre un compuesto con contenido en calcio.

Además de ello, la presente invención se refiere a un cierto número de composiciones, en particular composiciones para comprimidos que tienen una o más, preferiblemente todas las características arriba enumeradas.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película tal como se describe en esta memoria y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Además de ello, la invención se refiere a un método para la preparación de una composición de este tipo, comprendiendo el método mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con el compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película.

Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para mejorar el sabor de un compuesto con

contenido en calcio, comprendiendo el método comprende aplicar un revestimiento de una película que contiene una o más sustancias solubles en agua y una sustancia polimérica sobre un compuesto con contenido en calcio en el forma de partículas y/o cristales para obtener un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película tal como se define en esta memoria.

5 En algunos casos - dependiendo del método de fabricación - puede ser difícil juzgar el grado de revestimiento sobre el compuesto con contenido en calcio. Sin embargo, el proceso de revestimiento es también un proceso de granulación y, por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto con contenido en calcio, granulado, que ha sido granulado con una composición de granulación que comprende una sustancia soluble en agua y una sustancia polimérica. Revestimiento se refiere a un revestimiento completo o parcialmente completo que cubre las superficies de los cristales de carbonato de calcio que tiene lugar al comienzo del proceso de revestimiento y aglomeración en un granulador por pulverización en lecho fluido. Esta cobertura completa o parcialmente completa del aglutinante polimérico combinado y la carga soluble provoca que tenga lugar una rápida aglomeración o granulación. La subsiguiente aplicación del líquido de granulación y revestimiento provocará entonces principalmente que tenga lugar un revestimiento adicional, en donde las superficies de los gránulos recibirán un revestimiento más extenso. Sin embargo, al mismo tiempo también tendrá lugar una unión adicional de polvo espolvoreable y partículas finas en las superficies de los gránulos iniciales. Así, el método de fabricación es un proceso de aglomeración y revestimiento combinado, en el que las partículas primarias o cristales reciben un revestimiento completo o parcial, las partículas revestidas se aglomeran entonces y los gránulos se revisten adicionalmente. Esto es evidente por la muy rápida dispersión de las partículas primarias cuando un comprimido de masa fundida de calcio de acuerdo con la invención se expone a un entorno acuoso.

Todos los detalles y particulares descritos en relación con el aspecto de revestimiento se aplican *mutatis mutandis* al aspecto de granulado, véase las reivindicaciones adjuntas.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición masticable de calcio compacta, que se dispersa muy rápidamente en la boca a niveles bajos de excipientes y con propiedades multi-función que comprenden; un comprimido masticable; un comprimido para tragar; una formulación de comprimido de fusión y una formulación dispersable acuosa. En una realización específica, la composición comprende los siguientes componentes:

- (a) un compuesto con contenido en calcio (CC) que tiene una superficie específica de 0,1 a 1,5 m<sup>2</sup>/g;
- (b) una combinación de una sustancia soluble en agua y una sustancia polimérica con propiedades de unión;
- la composición se prepara
- (c) disolviendo la sustancia soluble en agua combinada y la sustancia polimérica para producir un líquido de granulación y revestimiento,
- (d) aplicando la granulación y el líquido de revestimiento en un aparato de lecho fluido sobre el lecho fluidizado del compuesto con contenido en calcio, y
- (e) opcionalmente, mezclando el granulado obtenido con otros excipientes y comprimiéndolo para formar comprimidos masticables o de fusión.

La etapa de granulación en lecho fluido ha dado como resultado la formación de gránulos o aglomerados de partículas o cristales del compuesto con contenido en calcio revestidos individualmente. También se ha observado que las capas de revestimiento pueden incluir o fijar la fracción de material fino del compuesto con contenido en calcio en la película que rodea a las partículas o cristales individuales.

En una realización preferida, los comprimidos masticables resultantes se caracterizan por las siguientes propiedades:

- Un comprimido denso, con densidades aparentes del comprimido en el intervalo de 1,4 a 1,9 g/cm<sup>3</sup>.
- Un comprimido multi-función de fusión rápida que puede ser masticado, se dispersa rápidamente en el espacio de 60 s en la boca sin masticar, se dispersa en el espacio de 180 s en un vaso de agua del grifo o se traga. En una realización específica, tal como se ilustra en los Ejemplos en esta memoria utilizando la tecnología de lecho fluido, se puede producir un comprimido de fusión que se dispersa rápidamente en el espacio de 30 s en la boca sin masticar, y que se dispersa en el espacio de 60 s en un vaso de agua del grifo.
- Los comprimidos contienen una alta carga de ingredientes activos de hasta 96% o 97% del peso

del comprimido.

- Los comprimidos se producen a bajas presiones de formación de comprimidos de 6 a 46 kN. En una realización específica, las presiones de formación de comprimidos pueden ser tan bajas como de 6 a 20-25 kN o incluso menores que 6 a 16 kN. La presión aplicada también depende de la máquina de formación de comprimidos empleada y si es a escala de producción o piloto.
- Los comprimidos son robustos con una friabilidad de menos de 2% y pueden soportar las máquinas de envasado normales.
- La composición del comprimido no requiere excipientes especiales de alto costo.
- Los comprimidos se pueden producir en equipos de producción y de envasado existentes y ordinarios.
- Los comprimidos son no higroscópicos.
- Se contempla que los comprimidos no requieran una protección de envasado especial.
- El tiempo de proceso es corto y los comprimidos se pueden producir a un bajo costo.

El nuevo principio de formulación de combinar una sustancia soluble en agua y una sustancia polimérica con propiedades de unión ha resultado también en ventajas de procesamiento durante el proceso en lecho fluido que incluye un tiempo de procesamiento más corto, menos generación de finos, una reducción de la adherencia de polvo fino en el interior del recipiente del producto y la cámara de expansión y, probablemente, una reducción de la acumulación de polvo fino en la cámara inferior debido a una velocidad más rápida de aglomeración.

Sorprendentemente, también se ha encontrado que el tamaño medio de partícula del compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, se puede variar efectivamente a lo largo de un amplio intervalo de tamaños de partícula controlando cuidadosamente el contenido de la sustancia polimérica y la cantidad de líquido de granulación empleado durante la etapa de granulación.

Además de ello, sorprendentemente, se ha encontrado que el nuevo principio formulación es mucho menos sensible a dificultades de procesamiento y a la variación en el contenido de humedad y tamaño de partícula/distribución del granulado cuando se emplean diferentes fuentes de calcio con diferentes características físicas tales como superficie específica, tamaño/distribución de las partículas y forma de las partículas.

#### Descripción detallada de la invención

Tal como se mencionó anteriormente, existe la necesidad de mejorar las formas de dosificación que contienen compuestos con contenido en calcio con el fin de hacer a éstos más pequeños, más apetecibles y también para introducir una flexibilidad con respecto a la ingesta de la forma de dosificación. También existe la necesidad de establecer un método de producción que sea racional y ahorre costes y que utilice equipos de procesamiento farmacéuticos estándares.

La invención se basa en el hallazgo de que es posible revestir, al menos en parte, un compuesto con contenido en calcio con una combinación de una sustancia soluble en agua y una sustancia polimérica. Un revestimiento de este tipo parece ser muy ventajoso, ya que encapsula, al menos en parte, el compuesto con contenido en calcio de manera que la cantidad de las cargas y los agentes mejoradores del sabor empleados normalmente utilizados en la fabricación del producto final puede reducirse sin que conduzca a un producto que tenga propiedades sensoriales más deficientes.

*Compuestos con contenido en calcio revestidos, al menos en parte, con una película o combinaciones o composiciones con contenido en calcio*

Por consiguiente, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto con contenido en calcio revestido, al menos en parte, con una película, en donde el compuesto con contenido en calcio está en forma de partículas y/o cristales que están provistos, al menos en parte, de un revestimiento de película soluble en agua.

Se piensa que no es necesario revestir toda la superficie disponible del compuesto con contenido en calcio con el fin de obtener el efecto deseado, es decir, de obtener composiciones que tengan propiedades sensoriales aceptables cuando se somete a ensayo por un panel de catadores profesionales de al menos 6 personas y/o de obtener comprimidos que tengan una carga muy alta de calcio y un pequeño tamaño conveniente.

Con el fin de obtener el efecto deseado, se prevé que al menos el 50% tal como, p. ej., al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al

menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 99% o 100% de la superficie específica del compuesto con contenido en calcio se cubra con el revestimiento de película.

5 La película que cubre el compuesto con contenido en calcio puede ser una película continua, es decir, una película que cubre sustancialmente la superficie exterior del compuesto con contenido en calcio.

10 Con el fin de juzgar en qué medida la superficie del compuesto con contenido en calcio está revestida con un revestimiento de película, es posible estudiar imágenes SEM del compuesto revestido. También se pueden emplear otros métodos tales como ESEM (siglas inglesas de microscopía electrónica de barrido ambiental), espectroscopía de fotoelectrones de rayos X, TOF-SIMS (siglas inglesas de espectrometría de masas de iones secundarios por tiempo de vuelo), etc.

15 Tal como se mencionó anteriormente, es importante que el grado de revestimiento sea suficiente para el propósito específico. Por consiguiente, se puede utilizar el siguiente ensayo con el fin de evaluar si el revestimiento se aplica en una medida suficiente.

Preparar una comprimido

- 20 i) mezclando el compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, con un lubricante tal como, p. ej., estearato de magnesio para obtener una mezcla en donde la concentración del compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película es de 99,5% p/p, y
- 25 ii) comprimir la mezcla así obtenida en forma de comprimidos, someter el comprimido obtenido al método "Comprimido Colgante" descrito en esta memoria, y el tiempo de deslizamiento observado debe ser a lo sumo 3 min tal como a lo sumo 2 min, a lo sumo 1 min, a lo sumo 45 s o a lo sumo 30 s.

El ensayo mencionado anteriormente es especialmente relevante cuando el producto final es un comprimido de fusión o un comprimido de mascar:

30 Además de ello, el ensayo arriba mencionado es especialmente adecuado para uso cuando el revestimiento de película se ha realizado en un aparato de lecho fluido.

Alternativamente, preparar un comprimido

- 35 i) mezclando el compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, con un azúcar-alcohol tal como, p. ej., xilitol y un lubricante tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, para obtener una mezcla, en donde la concentración del compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, es al menos 80% p/p, la concentración del azúcar-alcohol es a lo sumo 19,5% p/p, y la concentración del lubricante es a lo sumo 2%, y
- 40 ii) comprimiendo la mezcla así obtenida en forma de comprimidos, someter el comprimido obtenido a un ensayo sensorial por un panel de ensayo profesional, que debe encontrar las propiedades sensoriales del comprimido aceptable.

45 Sin embargo, el proceso de revestimiento es de hecho una combinación de un proceso de revestimiento y un proceso de aglomeración, es decir, el compuesto con contenido en calcio se reviste y aglomera con una película altamente soluble con buenas propiedades de unión y/o de consolidación del comprimido. Por lo tanto, se pueden utilizar en el presente contexto procesos farmacéuticos, que pueden aplicar un revestimiento y aglomeración de cristales o partículas individuales, p. ej. con un pequeño tamaño en el intervalo de 5 a 40  $\mu\text{m}$ . Por consiguiente, está previsto que son igualmente adecuados otros métodos de granulación o revestimiento (véanse los Ejemplos en esta memoria) tales como, p. ej., otros métodos de granulación en húmedo o por fusión u otros métodos de revestimiento tales como revestimiento por pulverización o revestimiento por fusión. El equipo de aglomeración y de revestimiento incluyen lechos fluidos por lotes y continuos con pulverización superior, inferior o tangencial tales como sistemas de Glatt, Aeromatic y Heinen, mezcladores muy intensos horizontales y verticales tales como Fielder o Diosna, mezcladores continuos tales como Schugi de Hosokawa, extrusoras tales como extrusoras de doble husillo o equipo de secado por pulverización en combinación con unidades de lecho fluido internas o secundarias de, p. ej. Niro o Anhydro.

55

La aglomeración, también denominada granulación, es un proceso en el que las partículas se reúnen en agregados mayores, los denominados aglomerados o gránulos, en que las partículas originales son todavía distinguibles. En



la aglomeración en húmedo, este proceso se ve facilitado por un líquido de granulación. El líquido une las partículas mediante una combinación de fuerzas capilares y viscosas en estado húmedo. Se forman enlaces más permanentes durante el subsiguiente secado. El objetivo de la aglomeración es mejorar el flujo de polvo y la manipulación, disminuir la formación de polvo espolvoreable, la fijación de la mezcla y, con ello, prevenir la segregación del API (ingrediente activo).

La resistencia mecánica de los aglomerados depende de los enlaces formados durante el secado. La resistencia mecánica de los enlaces se puede mejorar mediante la adición de un polímero al líquido de granulación, que también puede conducir a propiedades mejoradas de formación de comprimidos. Sin embargo, la adición del polímero al fluido de granulación puede resultar en tiempos de desintegración prolongados, el curado de comprimidos, la disminución en las propiedades de fusión, etc.

La aglomeración en húmedo puede llevarse a cabo, p. ej., con un mezclador de alta cizalla, aglomerador Schugi Flex-O-Mix y lecho fluido, entre otros equipamientos.

*Lecho Fluido:* La granulación en lecho fluido y el secado tiene lugar en un granulador por pulverización en lecho fluido que consiste en un recipiente de producto y una cámara de expansión para la fluidización de la mezcla de polvos a granular. La mezcla de polvos está descansando sobre un tamiz del producto en la parte inferior del recipiente del producto y limita el escape de la cámara de expansión mediante un filtro de escape en el lado de salida del granulador por pulverización en lecho fluido. El flujo de aire necesario para la fluidización de los polvos es generado por un ventilador de aspiración montado en la parte superior de la unidad. El aire utilizado para la fluidización se calienta a la temperatura deseada mediante un calentador de aire situado en la parte de entrada de aire del equipo. La mezcla de polvos es fluidizada mediante un volumen de aire suficiente y el líquido de granulación se atomiza en forma de una pulverización fina a través de un cabezal de pulverización que consiste en un múltiplo de toberas binarias. El cabezal de pulverización puede añadir la pulverización atomizada de líquido de granulación en contracorriente a las partículas pulsantes denominada "pulverización superior" o en isocorriente al lecho pulsante denominada "pulverización de fondo". Las partículas húmedas se someten a una aglomeración o granulación a través de contactos partícula-partícula. Después de lograr una aglomeración apropiada, la operación de pulverización se interrumpe y el material se seca y se descarga de la unidad. Mediante el ajuste de las características críticas de la formulación y parámetros de proceso para el proceso en lecho fluido es posible aglomerar, instantaneizar o revestir partículas individuales en una mezcla en forma de polvo.

*Mezclador de alta cizalla:* En este tipo de equipo, las partículas se ponen en movimiento mediante un impulsor que gira a una alta velocidad. Contiene también un picador que se rompe grandes agregados. El líquido aglutinante se añade al verter, bombear o pulverizar desde la parte superior. La aglomeración en húmedo en un mezclador de alta cizalla implica típicamente de cinco a seis fases: En primer lugar, los materiales se mezclan en seco, tras lo cual se añade líquido durante la mezcladura. A continuación, la masa húmeda se amasa en húmedo. Después de ello, los gránulos son (tamizados en húmedo), se secaron y se tamizaron de nuevo.

*Schugi:* Un proceso típico de aglomerador Schugi Flex-O-Mix implica las siguientes etapas generales. El producto de alimentación seco es alimentado por gravedad a la parte superior de una cámara cilíndrica que contiene un árbol interior giratorio (aproximadamente 1000-4400 rpm) con cuchillas fijadas. En el punto en el que el producto de alimentación seco penetra en la cámara, se introduce mediante atomización un líquido de granulación en el polvo. El polvo de alimentación seco y el líquido de granulación se mezclan violenta e íntimamente causando colisiones de partículas y el subsiguiente crecimiento de partículas. Los lados de la cámara cilíndrica de Schugi están hechos de un material flexible, de modo que durante el funcionamiento de un dispositivo puede exprimir periódicamente la cámara haciendo que se desplace la acumulación de polvo. Las partículas se alimentan luego inmediatamente a un secador para eliminar la humedad en exceso.

La película comprende una sustancia soluble en agua y una sustancia polimérica, en particular una sustancia polimérica soluble en agua. Normalmente, la sustancia polimérica tiene propiedades de unión, que es útil como el proceso de revestimiento también permite la formación de aglomerados para proporcionar un granulado. La solubilidad en agua de las sustancias poliméricas es de aproximadamente 10 mg/ml o más tal como, p. ej., aproximadamente 25 mg/ml o más, aproximadamente 50 mg/ml o más, aproximadamente 75 mg/ml o más, aproximadamente 100 mg/ml o más, aproximadamente 150 mg/ml o más, aproximadamente 200 mg/ml o más, aproximadamente 250 mg/ml o más, o aproximadamente 300 mg/ml o más.

La sustancia soluble en agua en el revestimiento es importante ya que confiere solubilidad en agua al revestimiento y contribuye en la rápida desintegración y/o disolución observada para los comprimidos basada en el compuesto

con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película de acuerdo con la invención. La solubilidad en agua de las una o más sustancias solubles en agua es de aproximadamente 10 mg/ml o más tal como, p. ej., aproximadamente 25 mg/ml o más, aproximadamente 50 mg/ml o más, aproximadamente 75 mg/ml o más, o aproximadamente 100 mg/ml o más.

5 La siguiente tabla muestra solubilidades en agua de las sustancias solubles en agua (también denominados materiales de relleno solubles en agua) para uso de acuerdo con la invención.

Sustancias solubles en agua para uso en composiciones de revestimiento	Solubilidad en agua a 20°C
Xilitol	1 en 1,6
Sorbitol	1 en 0,5
Manitol	1 en 5,5
Maltitol	Libremente soluble
Lactitol	1 en 1,75
Eritritol	1 en 1,2
Isomaltaa	1 en 4
Isomaltaulosa	1 en 2,8
Maltodextrina	Libremente soluble
Sacarosa	1 en 0,5
Oligofructosa	1 en 1,3
Ciclodextrina	
α-ciclodextrina	1 en 7
β-ciclodextrina	1 en 50
γ-ciclodextrina	1 en 4,4

10 Normalmente, el material de relleno soluble debe tener una solubilidad mayor que 1 g/100 ml.

Ejemplos de sustancias solubles en agua adecuadas para uso de acuerdo con la invención son polioles y carbohidratos, y mezclas de los mismos.

15 Otros ejemplos de sustancias solubles en agua adecuados son ácidos orgánicos, sales farmacéuticamente aceptables de ácidos orgánicos que incluyen sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos (p. ej., carbonatos, citratos, acetatos, fumaratos, etc.; se ejemplifica en los ejemplos con ácido cítrico y ascorbato de sodio), aminoácidos (p. ej. glicina), sales inorgánicas, incluyendo cloruro de sodio, etc.

20 Típicamente, el poliol es un azúcar-alcohol. En realizaciones específicas, el azúcar-alcohol se selecciona del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, lactitol, eritritol, inositol, isomaltaa, isomaltaulosa y mezclas de los mismos.

25 La sustancia soluble en agua también puede ser un carbohidrato seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos y mezclas de los mismos.

30 Ejemplos de monosacáridos adecuados para uso de acuerdo con la invención son glucosa, manosa, fructosa, galactosa, y sus mezclas. Ejemplos de disacáridos adecuados para uso de acuerdo con la invención son lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, tagatosa, y mezclas de los mismos; y ejemplos de oligosacáridos y polisacáridos adecuados para uso de acuerdo con la invención son dextrosa, oligofructosa, ciclodextrinas, maltodextrinas, y mezclas de los mismos.

35 Normalmente, la sustancia soluble en agua está presente en el compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, en una concentración de 0,1% p/p hasta aproximadamente 50% p/p tal como, p. ej., 0,5% p/p hasta aproximadamente 50% p/p, 0,75% p/p hasta aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 1% p/p hasta aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 1,5% p/p hasta aproximadamente 30% p/p, o de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 20% p/p.

40 En realizaciones específicas, la concentración de la sustancia soluble en agua en el compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, puede estar en un intervalo de concentración inferior tal

como de aproximadamente 0,1% p/p hasta aproximadamente 10% p/p tal como, p. ej., de aproximadamente 0,5% p/p hasta aproximadamente 10% p/p, de aproximadamente 1% p/p hasta aproximadamente 10% p/p, o de aproximadamente 2% p/p hasta aproximadamente 5% p/p.

5 Tal como se mencionó arriba, la sustancia polimérica utilizada en el revestimiento del compuesto con contenido en calcio debe tener buenas propiedades de unión y/o consolidación del comprimido. Tales propiedades son importantes en la fabricación ulterior del compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, especialmente en la fabricación de comprimidos. Las buenas propiedades de unión y/o consolidación del comprimido también pueden ser propiedades plásticas. Tales propiedades hace que sea posible evitar  
10 sustancialmente la rotura o destrucción de otra forma de la capa de película, por lo tanto las propiedades obtenidas mediante el revestimiento de película también están presentes en el producto final.

Además, es ventajoso que la sustancia polimérica tenga propiedades de unión y, con ello, permite la aglomeración del compuesto con contenido en calcio (opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente  
15 aceptables). Ejemplos de tales sustancias poliméricas con propiedades de unión se encuentran entre los aglutinantes farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, en una realización específica, la sustancia polimérica es un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

Las sustancias poliméricas se pueden seleccionar de diferentes tipos de povidonas, copovidonas, polímeros de tipo celulosa, inulina y oligosacáridos, polisacáridos de alto peso molecular y almidones. Ejemplos específicos se  
20 pueden encontrar en el apartado "Excipientes farmacéuticamente aceptables", y en los ejemplos de esta memoria.

Ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables que son adecuados para uso de acuerdo con la presente invención son povidonas, incluidas K-90, K-30, K-25, K-17 y K-12; copovidona; polietilenglicol-poli(alcohol vinílico)  
25 (p. ej., Kollicoat IR), agar; gelatina; goma arábiga; alginatos, incluidos alginato de sodio y alginato de polietilenglicol; almidones o almidones modificados, incluidos almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón pre-gelatinizado; carbohidratos, incluidas inulina, povidona, dextrina, maltodextrinas; celulosa y derivados de celulosa, incluidos carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa microcristalina, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y  
30 mezclas de los mismos.

La concentración de la sustancia polimérica utilizada en el compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, puede variar dependiendo de la sustancia polimérica particular empleada. En general, la concentración está en un intervalo de aproximadamente 0,09% a aproximadamente 10% p/p tal  
35 como de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 10% p/p, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% p/p.

El compuesto con contenido en calcio se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, incluidos fosfato tricálcico, gluconato de calcio, bisglicino de calcio, citrato-maleato de calcio, hidroxipatito incluidos solvatos de los mismos, y mezclas de los mismos.  
40

En realizaciones específicas, el compuesto con contenido en calcio es carbonato de calcio o un fosfato de calcio (incluidos fosfato dicálcico y fosfato tricálcico), o mezclas de los mismos. De particular interés es carbonato de calcio.  
45

La superficie específica del compuesto con contenido en calcio empleado es de interés, especialmente en aquellos casos en los que la granulación en lecho fluido está implicada en el proceso de fabricación. Por consiguiente, en tales casos la superficie específica del compuesto con contenido en calcio tal como, p. ej., carbonato de calcio es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 m<sup>2</sup>/g tal como, p. ej., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente  
50 2,75 m<sup>2</sup>/g, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 m<sup>2</sup>/g, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 m<sup>2</sup>/g, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,8 m<sup>2</sup>/g, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 m<sup>2</sup>/g, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,6 m<sup>2</sup>/g, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,4 m<sup>2</sup>/g o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,3 m<sup>2</sup>/g.

Con respecto al carbonato de calcio, la superficie específica es normalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,2 m<sup>2</sup>/g.  
55

Como se ha mencionado anteriormente en esta memoria, se reconoce en general que el tamaño de partícula del compuesto con contenido en calcio es de importancia para las propiedades sensoriales del producto final. Por

consiguiente, en una realización específica, el tamaño medio de partícula del compuesto con contenido en calcio tal como, p. ej., carbonato de calcio es de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  tal como de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 60  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ .

5 En una realización adicional, el tamaño medio de partícula del carbonato de calcio es de aproximadamente 3 a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ .

10 Los ejemplos en esta memoria demuestran que un revestimiento adecuado particular obtenido es cuando la sustancia soluble en agua es xilitol y la sustancia polimérica es una povidona o copovidona, o mezclas de los mismos.

15 Además, en una realización específica, el revestimiento contiene esencialmente la sustancia soluble en agua, especialmente un azúcar-alcohol, y la sustancia polimérica, en particular una polivinilpirrolidona.

El compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, se puede combinar con una o más sustancias activas tales como, p. ej., una sustancia terapéuticamente activa y/o un nutriente.

20 De particular interés son composiciones en las que el compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, está presente en combinación con una vitamina tal como, p. ej., vitamina D, incluidas las vitaminas D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, vitamina B o vitamina K, y derivados de las mismas.

25 En otro aspecto de la invención, un revestimiento de película se aplica a una combinación de un compuesto con contenido en calcio y una o más sustancias adicionales. Las una o más sustancias adicionales pueden ser otra sustancia activa tal como la mencionada anteriormente, o puede ser uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables. Como se ve por los ejemplos de esta memoria, una realización específica de la invención es una composición, al menos parcialmente revestida con una película, que comprende un compuesto con contenido en calcio y uno o más polioles tales como los mencionados anteriormente en esta memoria. Aditivos tales como uno o más agentes saborizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes mejoradores sensoriales, acidulantes, edulcorantes, incluidos edulcorantes artificiales y edulcorantes intensos también pueden estar presentes en la composición que, al menos en parte, está provista de un revestimiento de película.

35 En general, la concentración de tales sustancias adicionales presentes en una composición, al menos parcialmente revestida con una película, es a lo sumo de aproximadamente 20% p/p tal como, p. ej., a lo sumo de aproximadamente 15% p/p, a lo sumo de aproximadamente 10% p/p, a lo sumo de aproximadamente 7,5% p/p, a lo sumo de aproximadamente 5% p/p o en un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% p/p. Con respecto a los edulcorantes artificiales la concentración es normalmente incluso inferior tal como a lo sumo de aproximadamente 1% p/p o a lo sumo de aproximadamente 0.01% p/p.

40 En otras palabras, normalmente el compuesto con contenido en calcio constituye al menos el 80% p/p tal como al menos el 85% o al menos aproximadamente el 90% p/p del peso total de la composición, al menos parcialmente revestida con una película.

45 En una realización específica, la combinación, al menos parcialmente revestida con una película de acuerdo con la invención comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 Además de la posibilidad de que una composición que comprende las sustancias mencionadas anteriormente junto con el compuesto con contenido en calcio pueda estar provista, al menos en parte, de un revestimiento de película, también es posible añadir tales sustancias a la composición de revestimiento. En tales casos, el revestimiento de película contendrá también tales sustancias. Para este fin, la sucralosa se ha utilizado en algunos de los Ejemplos en esta memoria como un ejemplo de un edulcorante intensivo que se ha disuelto en la composición de revestimiento de película (que es el mismo que el líquido de granulación) antes del procesamiento de revestimiento, p. ej. en lecho fluido. Otros excipientes que pueden añadirse al líquido de granulación y de revestimiento son colores, sabores, acidulantes, agentes tensioactivos y emulsionantes.

55 Típicamente, el porcentaje de materia seca en la composición de revestimiento (p. ej., una disolución) ha estado en el intervalo de 40 - 70% p/p. En los casos en que se utiliza un lecho fluido, el tiempo de procesamiento de revestimiento y granulación es típicamente corto, en el intervalo de 6-20 min tal como en el intervalo de 10-20 min incluidos precalentamiento/mezcladura, revestimiento/granulación, secado y enfriamiento.

*Composiciones, especialmente composiciones farmacéuticas, que comprenden compuestos con contenido en calcio, combinaciones o composiciones al menos parcialmente revestidos con una película*

5 Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos con contenido en calcio, combinaciones o composiciones, al menos parcialmente revestidos con una película, descritos anteriormente son especialmente adecuados en la preparación de composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, en un aspecto separado, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Una composición de acuerdo con la invención se puede utilizar en la fabricación de una composición farmacéutica o nutricional.

15 La composición puede tener cualquier forma adecuada tal como, p. ej., puede estar en forma de partículas tal como, p. ej., polvos, gránulos, granulados, cápsulas recubiertas, nódulos, etc., o puede estar en una forma de dosificación tal como, p. ej., comprimidos, cápsulas, bolsitas, etc. La composición también puede estar en forma líquida o puede presentarse en forma seca destinada a ser dispersada en un medio adecuado antes de la ingestión.

20 En una realización particularmente interesante de la invención, la composición está en forma de un comprimido, en particular un comprimido de fusión o un comprimido de mascar.

25 Como se ha mencionado arriba, el compuesto con contenido en calcio, combinación o composición al menos parcialmente revestido con una película es particularmente adecuado para utilizar en la preparación de productos de calcio de alta carga. Por consiguiente, en una realización, la concentración del compuesto con contenido en calcio es 50% p/p o más tal como, p. ej., 55% p/p o más, 60% p/p o más, 65% p/p o más, 70% p/p o más, 75% p/p o más, 80% p/p o más u 85% o más en la composición (composición farmacéutica). En particular, la composición está en forma de un comprimido y la concentración del compuesto que contiene calcio en forma no revestida es 80% p/p o más, 85% p/p o más, 90% p/p o más, 95% p/p o más, 96% p/p o más, o 97% p/p o más.

30 *Densidad y porosidad del comprimido*

35 Se encontró que la densidad del comprimido era un parámetro importante en el desarrollo, ya que un alto valor para la densidad aparente del comprimido dio lugar a comprimidos compactos y pequeños con un bajo volumen del comprimido. Al mismo tiempo, es igualmente importante que el comprimido tenga una porosidad suficiente con el fin de facilitar la dispersión del comprimido en la fase acuosa que está en la boca o en un vaso de agua. En los Ejemplos en esta memoria, la densidad y la porosidad del comprimido se calcularon midiendo la densidad real del comprimido y el volumen del mismo comprimido mediante un instrumento AccuPyc 1330 y un instrumento GeoPyc 1360, respectivamente, ambos de Micromeritics.

40 También ha sido el centro del trabajo de desarrollo hacer comprimidos más pequeños y compactos. Como se ve por los ejemplos de esta memoria, esto se ha logrado adecuadamente. Por consiguiente, la invención también proporciona comprimidos que contienen el compuesto con contenido en calcio, combinación o composición, al menos parcialmente revestido con una película, en donde el comprimido tiene una densidad aparente de a lo sumo aproximadamente 2,2 g/cm<sup>3</sup> tal como, p. ej., a lo sumo de aproximadamente 2,0 g/cm<sup>3</sup>, a lo sumo de aproximadamente 1,8 g/cm<sup>3</sup>, o en un intervalo de aproximadamente 1,4 g/cm<sup>3</sup> a aproximadamente 2,2 g/cm<sup>3</sup>. En realizaciones más específicas, el comprimido tiene una densidad aparente de 1,4 g/cm<sup>3</sup> o más tal como, p. ej., de aproximadamente 1,5 g/cm<sup>3</sup> o más, o en un intervalo de aproximadamente 1,4 g/cm<sup>3</sup> a aproximadamente 1,9 g/cm<sup>3</sup>, o de aproximadamente 1,5 g/cm<sup>3</sup> a aproximadamente 1,7 g/cm<sup>3</sup>. Se debe enfatizar que estos intervalos de densidad se basan en carbonato de calcio como el compuesto con contenido en calcio. Otras sales de calcio o combinaciones de sales de calcio crearán otros intervalos de densidad basados en las diferencias en las densidades reales y aparentes de estos compuestos.

55 Las formulaciones de comprimidos masticables y de fusión descritas en algunos de los Ejemplos tienen densidades de comprimidos en el intervalo de 1,4 a 1,9 g/cm<sup>3</sup>. Típicamente, una formulación masticable y de fusión de calcio de acuerdo con la invención tendrá una densidad del comprimido de 1,5 -1,7 g/cm<sup>3</sup>. Un comprimido de acuerdo con la invención con esta densidad tiene al mismo tiempo un alto valor satisfactorio para la porosidad del comprimido en el intervalo de 30 a 40% con valores típicos de 32 a 36%.

La posibilidad de obtener pequeños comprimidos no afecta a la posibilidad de mantener una porosidad adecuada,

es decir, una porosidad que es importante cuando los comprimidos son comprimidos de fusión o comprimidos de mascar. Por consiguiente, el comprimido puede tener una porosidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 50% tal como, p. ej., de aproximadamente 15 a aproximadamente 40% o de aproximadamente 20 a aproximadamente 40%. En realizaciones específicas, el comprimido tiene una porosidad de aproximadamente 30 a aproximadamente 40%.

Otra medida de un comprimido pequeño es el volumen del comprimido por cada 500 mg de calcio elemental contenidos en un comprimido de acuerdo con la invención. Por consiguiente, el volumen de un comprimido de acuerdo con la invención es normalmente a lo sumo de 1,5 cm<sup>3</sup> tal como, p. ej., a lo sumo aproximadamente 1,25 cm<sup>3</sup>, a lo sumo aproximadamente 1 cm<sup>3</sup>, a lo sumo de aproximadamente 0,8 cm<sup>3</sup>, a lo sumo de aproximadamente 0,7 cm<sup>3</sup> o a lo sumo de aproximadamente 0,65 cm<sup>3</sup> por cada 500 mg de calcio elemental contenidos en el comprimido.

#### *Desintegración y dispersión del comprimido*

La desintegración y dispersión del comprimido han sido investigadas por tres métodos diferentes con el fin de caracterizar esta importante propiedad.

En primer lugar se ha llevado a cabo para todas las formulaciones un ensayo de desintegración de acuerdo con la versión 5,02 de la Farmacopea Europea (Ph.Eur.). La Ph.Eur. afirma que los comprimidos masticables no tienen que cumplir con el ensayo, pero también define otras tres formas de dosificación que son relevantes para la descripción de la invención: *comprimidos solubles* son comprimidos destinados a ser disueltos en agua antes de la aplicación; *comprimidos dispersables* son comprimidos destinados a ser dispersados en agua antes de la administración y *comprimidos bucodispersables*, que son comprimidos que están destinados a ser introducidos en la boca en donde se dispersan antes de ser tragados. El requisito con respecto al tiempo de desintegración para los comprimidos solubles, dispersables y bucodispersables de acuerdo con la Ph.Eur. es que estas formas de dosificación deben desintegrarse en el espacio de 3 min. Un comprimido de acuerdo con la invención tiene normalmente un tiempo de desintegración, medido según la Ph.Eur., de a lo sumo aproximadamente 30 min tal como, a lo sumo de aproximadamente 20 min, a lo sumo de aproximadamente 15 min, a lo sumo de aproximadamente 10 min, a lo sumo de aproximadamente 5 min, a lo sumo de aproximadamente 4 min o a lo sumo de aproximadamente 3 min. En realizaciones específicas, un comprimido de acuerdo con la invención cumple con la Ph.Eur. Típicamente un comprimido de fusión de calcio de acuerdo con la invención se desintegrará en el espacio de 60 a 90 segundos. Los autores de la invención han desarrollado otro método que es adecuado especialmente para simular la situación dentro de la boca. El método se llama "Comprimido Colgante". En este método se practica un orificio en el centro del comprimido y un hilo de nilón se anuda al comprimido. El comprimido se deja entonces caer en un depósito de agua y se mantiene suspendido en el agua a 37°C con la ayuda del hilo. Se anota la desintegración/dispersión visual del comprimido en el medio acuoso junto con el tiempo que transcurre hasta que el comprimido se libera del hilo atado. La imagen adjunta en la Figura 2 ilustra mejor el método.

El tiempo de desintegración de la Ph.Eur. es un poco más inespecífico en comparación con el método del "Comprimido Colgante" con respecto a la medición del tiempo de desintegración en la boca. Todavía puede haber un trozo de material del comprimido que descansa sobre el tamiz en el aparato de desintegración incluso si el comprimido se ha dispersado por completo. Cuando el comprimido se ha dispersado por completo, esto significa que todas las partículas de carbonato de calcio primarias han sido completamente humectadas y liberadas una de otra.

Un comprimido que está suspendido de un hilo en el método del "Comprimido Colgante" se desprenderá por sí mismo del hilo cuando el comprimido esté totalmente mojado o se haya dispersado con un colapso resultante de la estructura interna del comprimido. Por lo tanto, este método se asemeja más a lo que va a ocurrir en la boca si hay una cantidad suficiente de saliva a ser introducida en la matriz y dispersar las partículas primarias de carbonato de calcio.

Normalmente, un comprimido de acuerdo con la invención tiene un tiempo de deslizamiento (o tiempo de dispersión) según se mide por el método del "Comprimido Colgante" tal como se describe en esta memoria a lo sumo de aproximadamente 180 s tal como a lo sumo de aproximadamente 150 s, a lo sumo de aproximadamente 100 s, a lo sumo de aproximadamente 60 s, a lo sumo de aproximadamente 45 s o a lo sumo de aproximadamente 30 s.

En una realización específica, el tiempo de dispersión por el método del "Comprimido Colgante" es típicamente menor que 30 segundos para las composiciones de acuerdo con la invención. Además el tiempo de dispersión se correlaciona bien con el tiempo de dispersión real percibido en la boca tal como se describe más adelante.

5 *Dispersión de comprimidos tales como, p. ej., comprimidos de fusión en la boca*

Se utilizó un panel sensorial de seis asesores seleccionados para determinar el tiempo de dispersión de fusión en la boca. Se anotó el tiempo medio para que el comprimido se fundiera en la boca y los contenidos a ser tragados para formulaciones seleccionadas de acuerdo con la invención. Se detectaron diferencias estadísticas empleando ANOVA con un nivel de confianza de 95% y el ensayo HSD de Tukey con un nivel de significancia de 5% para discriminar entre los medios.

Se ensayaron dos composiciones de acuerdo con la invención frente a una referencia sobre la base de un comprimido masticable de calcio de acuerdo con la solicitud europea EP-A-1128815 de Nycomed Pharma. Las dos formulaciones de acuerdo con la invención dieron como resultado un tiempo de dispersión de fusión significativamente más corto cuando se compara con el comprimido de referencia. La formulación con las mejores características de fusión se dispersaba al cabo de 52 segundos. Los resultados se han representado en la figura 6.

20 *Velocidad de disolución*

Como se desprende de los Ejemplos en esta memoria, el uso de un compuesto con contenido en calcio, combinación o composición, al menos parcialmente revestido con una película de acuerdo con la invención para la fabricación de comprimidos puede conducir a comprimidos que liberan muy rápidamente el compuesto con contenido en calcio. Por consiguiente, al menos 60% del compuesto con contenido en calcio es liberado del comprimido en el espacio de 30 minutos, al menos 70% del compuesto con contenido en calcio es liberado del comprimido en el espacio de 30 minutos, al menos 80% del compuesto con contenido en calcio es liberado del comprimido en el espacio de 30 minutos, al menos 60% del compuesto con contenido en calcio es liberado del comprimido en el espacio de 20 minutos, al menos 70% del compuesto con contenido en calcio es liberado del comprimido en el espacio de 20 minutos, al menos 80% del compuesto con contenido en calcio es liberado del comprimido en el espacio de 20 minutos, al menos 60% del compuesto con contenido en calcio es liberado del comprimido en el espacio de 10 minutos, al menos 70% del compuesto con contenido en calcio es liberado del comprimido en el espacio de 10 minutos, al menos 80% del compuesto con contenido en calcio es liberado del comprimido en el espacio de 10 minutos, según se mide mediante un ensayo de disolución *in vitro* de acuerdo con la Ph.Eur./USP (paleta, medio de disolución a 50 rpm: 1000 ml de HCl 0,1 M que contiene cetrimida al 0,04%, 37°C).

En los Ejemplos en esta memoria, el análisis de disolución se llevó a cabo de acuerdo con Ph.Eur./USP con aparato de disolución 2 (aparato Paddle) y con una velocidad de las paletas de 50 rpm. El medio de disolución era HCl 0,1 M con la adición de la cetrimida tensioactiva catiónica, al 0,04% (p/v). El nivel de concentración de cetrimida al 0,04% (p/v) en HCl 0,1 N define la concentración micelar crítica. La cetrimida se añade con el fin de reducir la tensión superficial.

Las velocidades de disolución para los Ejemplos 1 y 2 de acuerdo con la invención eran típicamente muy rápidas y aproximadamente el 90% se disolvió ya al cabo de diez minutos. En contraposición, las velocidades de disolución para los dos ejemplos de referencia eran bastante lentas y sólo el 17 al 42% p/p se disolvió al cabo de 10 min.

*Otros ingredientes en una composición que comprende un compuesto con contenido en calcio, combinación o composición, al menos parcialmente revestido con una película, de acuerdo con la invención*

50 Como se mencionó arriba en una composición de la invención se pueden incorporar otros ingredientes que el compuesto con contenido en calcio, combinación o composición, al menos parcialmente revestido con una película. Así, pueden estar presentes una o más sustancias activas tales como, p. ej., una sustancia terapéuticamente activa y/o un nutriente, incluida una vitamina tal como, p. ej., la vitamina D, incluida las vitaminas D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, vitamina B o vitamina K, y sus derivados.

55 Además, se pueden incorporar uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables (ejemplos adecuados se describen más abajo). También pueden estar presentes en la composición de acuerdo con la invención uno o más agentes saborizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes mejoradores sensoriales, acidulantes, edulcorantes, incluidos edulcorantes artificiales y edulcorantes intensos.

*Preparación de un compuesto con contenido en calcio, combinación o composición, al menos parcialmente revestido con una película, de la invención y de composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos con contenido en calcio, combinaciones o composiciones*

5 La presente invención también proporciona un método para la preparación de un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, de acuerdo con la invención, comprendiendo el método aplicar una composición de revestimiento que comprende una o más sustancias solubles en agua y una o más sustancias poliméricas en un compuesto con contenido en calcio. Para este fin, es importante señalar que con el fin de obtener resultados satisfactorios, la composición de revestimiento y/o el líquido de granulación empleado contiene una mezcla o una disolución de los dos componentes. Cuando se aplica en una y la misma composición de revestimiento o líquido de granulación, se logra el efecto sinérgico y esto permite la preparación de comprimidos muy pequeños con contenido en Ca con propiedades adecuadas. Como se ha mencionado anteriormente en esta memoria, los dos componentes son particularmente solubles en agua para proporcionar una película soluble en agua y normalmente se disuelven en un medio acuoso, en particular agua, antes de la aplicación. Como se ve por los Ejemplos en esta memoria, la composición de revestimiento o el líquido de granulación también pueden contener otras sustancias tales como, p. ej., un edulcorante artificial.

10 Normalmente, la sustancia soluble en agua y la sustancia polimérica se dispersan o disuelven en un disolvente tal como un disolvente acuoso o un disolvente orgánico. En una realización específica, el disolvente es un disolvente acuoso.

15 Como se ha mencionado arriba en esta memoria, en la composición de revestimiento pueden estar contenidos una o más sustancias activas, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más aditivos. En una realización se añaden al disolvente edulcorantes que incluyen edulcorantes intensos, colores, aromas, acidulantes, sabores o similares.

20 En general, la aplicación de la composición de revestimiento se realiza mediante pulverización, fusión o secado por pulverización mediante el uso de un lecho fluido, secado por pulverización, granulación por fusión, extrusión, mezcladura de alta cizalla, o roto-procesamiento.

#### *Realizaciones relacionadas con el procesamiento en lecho fluido*

25 Como se desprende de los Ejemplos en la presente memoria, una forma de realización específica se refiere a un método, en el que la composición de revestimiento se aplica mediante el uso de lecho fluido.

Para ello, se ha observado lo siguiente:

30 Las composiciones de acuerdo con la invención se hacen mediante revestimiento en lecho fluido por pulverización superior y aglomeración en un modelo a escala piloto Glatt GPCG 3 con los puntos de ajuste generales para los parámetros de procesamiento de la siguiente forma:

35	Tamaño del lote:	3-5 kg (3 - 3,5 kg)
	Granulación temperatura de entrada:	45-90 °C (45 y 80 °C)
	Granulación cantidad de líquido:	200-800 gramos (200-400 gramos)
	Velocidad de pulverización:	40-120 g/min (40 - 100 g/min)
	Presión de atomización por pulverización:	1,5 bar
	Secado temperatura de entrada:	80-90 °C (80 °C)
	Secado de temperatura de punto final:	45 °C
40	Enfriamiento de temperatura de punto final:	42 °C

45 En todos los ensayos se ha utilizado Scoralite 1B de Scora Watrigant SA, Francia, a menos que se indique lo contrario. En los casos en los que se ha añadido una carga soluble (sustancia soluble en agua) al compuesto con contenido en calcio seco antes del procesamiento en el lecho fluido, entonces el poliol o el carbohidrato ha sido tamizado a 210 µm (malla 70). Alternativamente, la carga soluble, se puede moler con el fin de romper los grumos y aglomerados. Mezclas de polvo de carbonato de calcio y xilitol se mezclaron en un aparato Kenwood Major con una intensidad de mezcladura de 4 durante 2 min antes de la transferencia al lecho fluido GPCG 3. Los granulados de lecho fluido después del procesamiento en lecho fluido se granularon a 1.4 mm (malla 12) antes de mezclar con granulado de sabor y estearato de magnesio y, finalmente, la formación de comprimidos con punzones de 14 mm



cóncavos normales. La calidad de carbonato de calcio empleado en todos los ensayos era Scoralite 1B o Scoralite 1B mainstream, si no se especifica lo contrario. Esta calidad es adecuada para la fluidización en lecho fluido y el revestimiento, ya que consiste en cristales de forma cúbica o pseudo-cúbica discretos con un tamaño de partícula en el intervalo de 5-20  $\mu\text{m}$  y con un valor bajo para la superficie específica en el intervalo de 0,2 a 0,6  $\text{g}/\text{m}^2$ . Ejemplos específicos se pueden encontrar en la sección "Carbonato de calcio" y en los ejemplos de esta memoria.

La invención implica el revestimiento y la aglomeración de partículas o cristales del compuesto con contenido en calcio. El revestimiento consiste en una película altamente soluble que cubre, al menos en parte, las superficies del compuesto con contenido en calcio tal como se representa en la Figura 1. La Figura 1A representa cristales de carbonato de calcio al menos parcialmente revestidos con una película y aglomerados de acuerdo con el ejemplo 1 en la invención. El carbonato de calcio solo, sin excipientes de carga añadidos se ha revestido y aglomerado aquí con una disolución de revestimiento que consiste en copovidona (p. ej., PVP VA64) y xilitol. La imagen con 1500x aumentos indica, al menos en parte, un revestimiento sobre los cristales de carbonato de calcio.

El granulado contiene muy pocos finos y en la imagen se pueden ver gránulos de hasta 400  $\mu\text{m}$ . Se pueden ver partículas sub-micrométricas embebidas o fijadas sobre el cristal o las superficies de las partículas de carbonato de calcio. La química de las partículas sub-micrométricas embebidas se verificó mediante espectroscopia de dispersión de energía durante la fotografía del SEM. El análisis reveló que las partículas sub-micrométricas tenían una densidad de carbono más elevada en comparación con una lectura media de una superficie específica mayor que incluía las superficies entre las partículas sub-micrométricas. También se observó que fundían las partículas sub-micrométricas a aumentos superiores debido al calor generado a partir del haz de electrones en el microscopio. La Figura 7A y B muestran fotografías SEM con aumentos de 1500 y 5000x.

La figura 1B representa un granulado de acuerdo con la solicitud europea EP-A-1128815 de Nycomed Pharma que consiste en carbonato de calcio (74,5%), sorbitol (23,3%) y copovidona (2,2%), en los casos en los que se haya empleado una disolución al 28% de copovidona durante la etapa de granulación en un lecho fluido Glatt GPCG 3 a escala piloto. El mecanismo de unión se puede ver en forma de una red o malla fina que consiste en PVP VA64, que une entre sí los cristales de carbonato de calcio. Se puede ver una cantidad considerable de material fino de carbonato de calcio junto con las partículas mayores de sorbitol irregulares.

Por lo tanto, el empleo de copovidona sola en los resultados del líquido de granulación en un mecanismo de unión diferente en los gránulos en donde no existe evidencia de que tenga lugar un efecto de revestimiento durante la etapa de granulación en lecho fluido. Además, no existe evidencia de partículas sub-micrométricas embebidas en las superficies de los cristales de carbonato de calcio.

Como se ha mencionado anteriormente en esta memoria, el foco para el trabajo de formulación era hacer un comprimido masticable más pequeño y más compacto, o preferiblemente una formulación de fusión con muy buenas propiedades sensoriales. La formulación debería aglomerarse bien, comprimirse bien a bajas presiones de formación de comprimidos para dar lugar a comprimidos con un valor bajo para la friabilidad inferior al 2%.

Se tenía como objetivo un peso de comprimido de aproximadamente 1400 mg que comprende 1250 mg de carbonato de calcio y con un diámetro del comprimido de 14 mm.

Ensayos de granulación en lecho fluido revelaron que la composición del líquido de granulación (es decir, la composición de revestimiento) era crítica tanto con el fin de lograr una aglomeración satisfactoria como también con el fin de facilitar una compresión de comprimidos a bajas presiones de formación de comprimidos que exhibía un valor bajo para la friabilidad por debajo 2%. El resultado era una aglomeración infructuosa cuando carbonato de calcio solo, sin excipiente alguno, se granuló con una disolución al 28% de copovidona o con una disolución al 50% de xilitol. La compresión infructuosa del comprimido era igualmente el resultado cuando los comprimidos se hicieron a partir de estos granulados.

Sorprendentemente, se encontró que apareció un efecto sinérgico en dos niveles cuando povidona K30 o copovidona como ejemplos de sustancia polimérica (con propiedades de unión) se combinaron con xilitol como un ejemplo de la sustancia soluble en agua (es decir, material de carga soluble) en el líquido de granulación (es decir, composición de revestimiento). En primer lugar, en la etapa de granulación en lecho fluido se alcanzó una aglomeración muy rápida con muy poco material fino y con distribuciones estrechas del tamaño de partícula como sigue:

$D(v, 0,1) = 30 - 90 \mu\text{m}$

D (v, 0,5) = 130 - 150  $\mu\text{m}$

D (v, 0,9) = 280 - 800  $\mu\text{m}$

5 El análisis del tamaño de partícula se realizó en un aparato de banco largo Malvern Mastersizer S, en que D (v, 0,1), D (v, 0,5) y D (v, 0,9) dan los tamaños de partícula para los que el 10%, 50% y 90% de las partículas por volumen tienen tamaños por debajo de los valores dados.

10 Las distribuciones estrechas de los tamaños de partícula, obtenidas en los ejemplos implicados se caracterizaron por un bajo valor de intervalo por debajo de 2,0. El valor de intervalo se calcula como  $[D(v, 0,9) - D(v, 0,1)]/D(v, 0,5)$ , una distribución estrecha del tamaño y se ha encontrado que es importante un tamaño medio de partícula que coincide con el tamaño medio de partícula y la distribución del tamaño de partícula de vitamina D<sub>3</sub> con el fin de asegurar una homogeneidad satisfactoria de la vitamina D<sub>3</sub> en el granulado secundario o la mezcla final de formación de comprimidos en el caso de que se desee incorporar la vitamina D en los comprimidos.

15 En segundo lugar, se observó un efecto sinérgico cuando granulados basados en la combinación de un aglutinante polimérico y una carga soluble en el líquido de granulación se comprimieron para formar comprimidos. Se lograron muy buenas curvas de compresión en oposición a formulaciones en las que sólo uno de los componentes se había utilizado en el líquido de granulación.

#### 20 *Curvas de compresión*

25 Las curvas de compresión se llevaron a cabo en una máquina rotativa de formación de comprimidos (Manesty B3B), que estaba equipada con un monitor de fuerza de compactación con el fin de medir las presiones de formación de comprimidos. Se trazaron curvas de compresión del comprimido representando la resistencia a la compresión en Newton (N) frente a la presión de compresión de la formación de comprimidos correspondiente en kilo Newton (kN). La resistencia a la compresión media de cinco comprimidos se midió a presiones de formación de comprimidos de 10, 14, 18, 22 y 26 kN.

30 Una curva de compresión satisfactoria se caracterizó por una curva lineal a lo largo de todo el intervalo de presiones de formación de comprimidos y esos comprimidos podrían ser producidos con una resistencia a la compresión y una friabilidad satisfactoria a bajas presiones de formación de comprimidos. Un cierto número de formulaciones descritas en los ejemplos implicados logró esto con resistencias al aplastamiento en el intervalo de 30 - 60 N y con valores de friabilidad por debajo de 2% para comprimidos producidos a bajas presiones de formación de comprimidos de 6 a 14 kN.

#### 35 *Evaluación sensorial de las formulaciones de comprimidos de calcio*

40 El panel sensorial consistía en siete asesores seleccionados y se utilizó con el fin de detectar diferencias entre formulaciones de comprimidos masticables y de fusión con respecto a la intensidad de sabor a limón, la solubilidad del comprimido en la boca y la adhesividad o pegajosidad de los residuos de los comprimidos en los dientes. La intensidad de cada una de las actitudes se caracterizó por la representación de la puntuación en una escala visual-analógica. Los ensayos se llevaron a cabo en un laboratorio sensorial en entornos controlados. Cada una de las evaluaciones de una muestra en particular se llevó a cabo dos veces por cada uno de los asesores.

45 Las diferencias estadísticas se detectaron mediante el empleo de ANOVA con 95% de nivel de confianza y el ensayo HSD de Tukey con un nivel de significancia de 5% para discriminar entre los medios. El registro de los datos y el análisis estadístico se llevaron a cabo mediante el empleo de Compusense 4.0 y Statgraphics 4.0, respectivamente.

50 Dos composiciones de acuerdo con la invención se sometieron a ensayo en los tres parámetros frente a dos ejemplos de referencia o comparativos. Los dos ejemplos de referencia se basaron en dos calidades comerciales de carbonato de calcio directamente comprimible, que se alegó que tenía cualidades sensoriales mejoradas cuando se incorporaba en comprimidos masticables. Los resultados se han representado en la figura 5, que muestra los resultados del análisis sensorial de los ejemplos 3 y 4 de acuerdo con la invención y los ejemplos de referencia 3 y 4.

55

Los dos ejemplos de acuerdo con la invención resultaron estadísticamente significativos diferentes en comparación con los dos ejemplos de referencia con respecto a una intensidad de sabor de limón incrementada, más solubles y adherencia reducida en la boca.

*Definición del uso seleccionado de términos en esta memoria*

5 El término "revestido" pretende dar a entender una capa homogénea que cubre, al menos parcialmente, la partícula o cristal individual, que ha sido sometido al proceso de revestimiento y aglomeración. En la figura 1A se da una descripción visual de cristales de carbonato de calcio revestidos y aglomerados.

La expresión "material en partículas" pretende ser sinónima de material granulado o simplemente granulado.

10 El término "formulado" pretende referirse a la selección de excipientes, soportes, vehículos, disolventes, co-disolventes, conservantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y así sucesivamente en la preparación de un medicamento utilizando dicha composición.

15 En el presente contexto, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" pretende designar cualquier material que sea inerte, en el sentido de que sustancialmente no tenga efecto terapéutico y/o profiláctico *per se* alguno. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser añadido a la sustancia de fármaco activa con el fin de hacer posible la obtención de una formulación farmacéutica que tenga propiedades técnicas aceptables.

20 En el presente contexto, el término "liberado" significa disuelto, cuando se hace referencia en relación con ensayos de disolución *in vitro*.

*Compuesto con contenido en calcio*

25 El compuesto con contenido en calcio contenido en un material en partículas hecho de acuerdo con la invención es un compuesto con contenido en calcio fisiológicamente tolerable que es terapéutica y/o profilácticamente activo.

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

35 Canales seleccionados de calcio son una característica universal de la membrana celular y la actividad eléctrica del tejido nervioso y la descarga de gránulos neurosecretorios son una función del equilibrio entre los niveles de calcio intracelular y extracelular adicionales (Burgoyne RD Biochim Biophys Acta 1984; 779: 201-16). La secreción de hormonas y la actividad de enzimas y proteínas clave dependen del calcio. Finalmente, el calcio como un complejo de fosfato de calcio, confiere rigidez y resistencia al esqueleto (Boskey AL. Springer, 1988: 171-26). Debido a que los huesos contienen más de 99% del calcio total del cuerpo, el calcio del esqueleto también sirve como el principal depósito de calcio a largo plazo.

40 Sales de calcio tales como, p. ej., carbonato de calcio se utilizan como una fuente de calcio especialmente para pacientes que sufren o están en riesgo de osteoporosis. Además de ello, el carbonato de calcio se utiliza como un agente neutralizante de ácido en comprimidos antiácidos.

45 Tal como se mencionó arriba, el calcio tiene un cierto número de funciones importantes dentro del cuerpo de un mamífero, en particular en los seres humanos. Además, en muchos modelos animales, la ingesta de calcio baja crónica produce osteopenia. La osteopenia afecta al hueso esponjoso más que el hueso cortical y puede no ser completamente reversible con suplemento de calcio. Si el animal está creciendo, una ingesta reducida de calcio conduce a retraso en el crecimiento. En el neonato humano prematuro cuanto mayor sea la ingesta de calcio, mayor será el aumento de la acumulación de calcio en el esqueleto que, si es lo suficientemente alta, puede igualar la retención de calcio gestacional. Durante el crecimiento la deficiencia de calcio crónica provoca raquitismo. Suplementos de calcio, tanto en niños sanos antes y después de la pubertad conduce a un aumento de la masa ósea. En adolescentes, cuanto mayor sea la ingesta de calcio, tanto mayor será la retención de calcio, produciéndose la retención más alta justo después de la menarquia. Considerados en conjunto, estos datos sugieren que en niños y adolescentes que se consideran toman una ingesta adecuada de calcio, la masa ósea pico se puede optimizar suplementando la dieta con calcio. Se desconocen los mecanismos implicados en la optimización de la deposición de calcio en el esqueleto durante el crecimiento. Estas son probablemente propiedades innatas del proceso de mineralización que asegura la calcificación óptima del osteoide si los suministros de calcio son altos. Los factores responsables del retraso en el crecimiento en estados de deficiencia de calcio también son desconocidos, pero claramente implican factores de crecimiento que regulan el tamaño del

esqueleto.

5 En los adultos el suplemento de calcio reduce la tasa de pérdida ósea relacionada con la edad (Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1991; 54: S274-80). Los suplementos de calcio son importantes para las personas que no pueden o no lograrán la ingesta de calcio óptima de los alimentos. Además, el suplemento de calcio es importante en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, etc.

10 Además, el calcio puede tener acciones anticancerosas dentro del colon. Varios estudios preliminares han demostrado que las dietas altas en calcio o la ingesta de suplementos de calcio se asocia con un cáncer rectal del colon reducido. Existe una evidencia creciente de que el calcio, en combinación con ácido acetilsalicílico (ASA- siglas en inglés) y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS – siglas en inglés) reducen el riesgo el riesgo de cáncer colorrectal.

15 Investigaciones recientes sugieren que el calcio podría aliviar el síndrome premenstrual (PMS). Algunos investigadores creen que los trastornos en la regulación del calcio son un factor subyacente en el desarrollo de los síntomas del PMS. En un estudio, la mitad de las mujeres de un grupo de 466 personas de mujeres premenopáusicas de todos los EE.UU. fueron rastreadas durante tres ciclos menstruales y se les dieron 1200 mg de suplementos de calcio diariamente a lo largo de todo el ciclo. Los resultados finales mostraron que el 48% de las mujeres que tomaron placebo tenía síntomas relacionados con el PMS. Sólo el 30% de las que recibieron comprimidos de calcio los mostraron.

20 Sales de calcio tales como, p. ej., carbonato de calcio se utiliza en comprimidos y debido a la alta dosis de calcio requerida, tales comprimidos están a menudo en forma de comprimidos masticables. Es un reto para formular, p. ej., comprimidos masticables que contienen una sal de calcio, comprimidos que tienen un sabor agradable y una sensación aceptable en la boca sin el sabor dominante o sensación característico de tiza.

30 Un compuesto que contiene calcio para uso de acuerdo con la invención puede ser, p. ej., bisglicino de calcio, acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, citrato-malato de calcio, cornato de calcio, fluoruro de calcio, glubionato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, hidrógeno-fosfato de calcio, hidroxapatito de calcio, lactato de calcio, lactobionato de calcio, lactogluconato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, estearato de calcio y fosfato tricálcico, o mezclas de los mismos. Otras fuentes de calcio pueden ser sales de calcio solubles en agua, o complejos tales como, p. ej., alginato de calcio, EDTA cálcico y similares o compuestos orgánicos que contienen calcio tales como, p. ej., organofosfatos de calcio. El uso de harina de hueso, dolomita y otras fuentes de calcio sin refinar es disuasivo, ya que estas fuentes pueden contener plomo y otros contaminantes tóxicos. Sin embargo, tales fuentes pueden ser relevantes si se purifican hasta un grado deseado.

35 El compuesto con contenido en calcio puede ser utilizado solo o en combinación con otros compuestos con contenido en calcio

40 De interés específico es el bisglicino de calcio, acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, malato-citrato de calcio, cornato de calcio, fluoruro de calcio, glubionato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, hidrógeno-fosfato de calcio, hidroxapatito de calcio, lactato de calcio, lactobionato de calcio, lactogluconato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, estearato de calcio y fosfato tricálcico. También se pueden utilizar mezclas de diferentes compuestos con contenido en calcio. Como se desprende de los ejemplos en esta memoria, carbonato de calcio es especialmente adecuado para uso como un compuesto con contenido en calcio y carbonato de calcio tiene un alto contenido en calcio.

De particular interés es el carbonato de calcio.

50 Normalmente, un comprimido hecho de acuerdo con la invención contiene una cantidad del compuesto con contenido en calcio correspondiente a desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg Ca tal como, p. ej., de aproximadamente 150 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg de Ca.

55 *Carbonato de calcio*

El carbonato de calcio puede estar en tres estructuras cristalinas diferentes: calcita, aragonita y vaterita. En mineralogía, estas son las fases minerales específicas, las cuales se relacionan con la disposición diferenciada de

- los átomos de calcio, carbono y oxígeno en la estructura cristalina. Estas fases diferenciadas influyen sobre la forma y simetría de las formas cristalinas. Por ejemplo, la calcita está disponible en cuatro formas diferentes: escalenoédrica, prismática, esférica y romboédrica, y los cristales de aragonita se pueden obtener, p. ej., como formas discretas o agrupadas en forma de aguja. También están disponibles otras formas tales como, p. ej., formas cúbicas (Scoralite 1A + B de Scora). Tal como se muestra en los ejemplos en esta memoria, una calidad adecuada particular de carbonato de calcio es carbonato de calcio con un tamaño medio de partícula de 60  $\mu\text{m}$  o menor tal como, p. ej., 50  $\mu\text{m}$  o menor, o 40  $\mu\text{m}$  o menor.
- Además de ello, una interesante calidad de carbonato de calcio tiene una densidad aparente inferior a 2 g/mL.
- Carbonato de calcio 2064 Merck (disponible de Merck, Darmstadt, Alemania) que tiene un tamaño medio de partícula de 10 - 30  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,4 a 0,7 g/mL y una superficie específica de 0,3  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Carbonato de calcio 2069 Merck (disponible de Merck, Darmstadt, Alemania) que tiene un tamaño medio de partícula de aprox. 3,9  $\mu\text{m}$ , y una densidad aparente de 0,4 a 0,7 g/mL;
- Scoralite 1A (disponible de Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño medio de partícula de 5 a 20  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,7 a 1,0 g/mL y una superficie específica de 0,6  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Scoralite 1B (disponible de Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño medio de partícula de 10 - 25  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,9 a 1,2 g/mL y una superficie específica de 0,4 a 0,6  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Scoralite 1A + B (disponible de Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño medio de partícula de 7 - 25  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,7 a 1,2 g/mL y una superficie específica de 0,35 a 0,8  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Pharmacarb LL (disponible de Chr. Hansen, Mahawah New Jersey) L tiene un tamaño medio de partícula de 12 - 16  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 1,0 a 1,5 g/mL y una superficie específica de 0,7  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Sturcal H tiene un tamaño medio de partícula de aprox. 4  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,48 a 0,61 g/mL;
- Sturcal F tiene un tamaño medio de partícula de aprox. 2,5  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,32 a 0,43 g/mL;
- Sturcal M tiene un tamaño medio de partícula de 7  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,7 a 1,0 g/mL y una superficie específica de 1,5  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Mikhart 10, SPL, 15, 40 y 65 (disponible de Provencale, Provencale, Francia);
- Mikhart 10 tiene un tamaño medio de partícula de 10  $\mu\text{m}$ ,
- Mikhart SPL tiene un tamaño medio de partícula de 20  $\mu\text{m}$ ,
- Mikhart 15 tiene un tamaño medio de partículas de 17  $\mu\text{m}$ ,
- Mikhart 40 tiene un tamaño medio de partícula de 30  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 1,1 a 1,5 g/mL;
- Mikhart 65 tiene un tamaño medio de partícula de 60  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 1,25 a 1,7 g/mL;
- Hubercal Elite 500 (disponible de J.M. Huber Corp., EE.UU.) tiene un tamaño medio de partícula de 5,8  $\mu\text{m}$  y una superficie específica de 1,8  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Hubercal Elite 500 (disponible de J.M. Huber Corp., EE.UU.) tiene un tamaño medio de partícula de 8,2  $\mu\text{m}$  y una superficie específica de 1,3  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Omyapure 35, (disponible de Omya S.A.S, París, Francia) tiene un tamaño medio de partícula de 5 - 30  $\mu\text{m}$ , y una superficie específica de 2,9  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Socal P2PHV (disponible de Solvay, Bruselas, Bélgica) tiene un tamaño medio de partícula de 1,5  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,28 g/mL y una superficie específica de 7,0  $\text{m}^2/\text{g}$ ;
- Calci Pure 250 Heavy, Calci Pure 250 Extra Heavy y Calci Pure GCC HD 212 con un tamaño medio de partículas de 10 - 30  $\mu\text{m}$ , una densidad aparente de 0,9 -1,2 g/ml y una superficie específica de 0,7  $\text{m}^2/\text{g}$  (disponible de Particle Dynamic Inc., St. Louis Montana).
- El contenido del compuesto con contenido en calcio en un comprimido hecho de acuerdo con la presente invención está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p tal como, p. ej., de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p, al menos aproximadamente 75% p/p, al menos aproximadamente 80% p/p o al menos aproximadamente 85% p/p.
- Normalmente, la dosis de calcio para fines terapéuticos o profilácticos es de aproximadamente 350 mg (p. ej. recién nacidos) a aproximadamente 1200 mg (mujeres lactantes) diariamente. La cantidad del compuesto con contenido en calcio en los comprimidos se puede ajustar de modo que los comprimidos sean adecuados para administración 1-4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día.

Tal como se mencionó arriba, el granulado obtenido por el método de acuerdo con la invención se puede utilizar como tal, pero también es muy adecuado para la elaboración ulterior en formas de dosificación sólidas tales como, p. ej., comprimidos, cápsulas o sobres. Un experto en la técnica sabrá cómo ajustar la composición y los diferentes parámetros del proceso con el fin de obtener un producto deseado que contiene calcio.

5 Una persona experta en la técnica conocerá la forma de ajustar la composición y los diversos parámetros del procedimiento con el fin de obtener un producto con contenido en calcio deseado. En una realización de la invención, el granulado obtenido mediante el presente método está destinado a ser fabricado en comprimidos. A menudo es necesario añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (p. ej., lubricantes) con el fin de evitar la adherencia y/o aumentar la fluidez del granulado obtenido. Por consiguiente, el método también puede comprender una etapa de mezclar el granulado obtenido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En el caso de que se desee incluir otras sustancias activas distintas al compuesto con contenido en calcio, el método también puede comprender una etapa de añadir una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa al granulado obtenido. Tales sustancias incluyen uno o más nutrientes tales como, p. ej., una o más vitaminas o minerales. En una realización específica, la sustancia activa adicional es una vitamina D tal como, p. ej., vitamina D<sub>3</sub>, vitamina D<sub>2</sub> o derivados de los mismos.

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

20 Un material en partículas, así como un comprimido obtenido de acuerdo con la invención pueden comprender adicionalmente una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa. De interés particular son uno o más compuestos de vitamina D. Ejemplos no limitantes son la vitamina D<sub>3</sub> seca, 100 CWS disponible de Roche y vitamina D<sub>3</sub> seca 100 GFP disponible de BASF. Un material en partículas o comprimido hecho de acuerdo con la invención puede comprender una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa adicional, o puede contener uno o más nutrientes tales como, p. ej., una o más vitaminas o minerales. De interés específico son, p. ej., vitamina B, vitamina C, vitamina D y/o vitamina K, y derivados de los mismos, y minerales tales como, p. ej., zinc, magnesio, selenio, etc. De interés particular son uno o más compuestos de vitamina D tales como, p. ej., la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) que incluye vitamina D<sub>3</sub> seca, 100 CWS disponible de Roche y vitamina D<sub>3</sub> seca 100 GFP disponible de BASF. Además de su acción sobre el calcio y la homeostasis del esqueleto, la vitamina D está implicada en la regulación de varios sistemas principales en el cuerpo. Las acciones de la vitamina D son medicadas en el genoma por un complejo formado por 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D, producido principalmente en el riñón, con el receptor de la vitamina D (VDR). Este último se encuentra ampliamente distribuido en muchos tipos de células. El complejo de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D/VDR tiene importantes papeles reguladores en la diferenciación celular y en el sistema inmunológico. Algunas de estas acciones dependen probablemente de la habilidad de ciertos tejidos diferentes al riñón de producir 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D localmente y de actuar como una paracrina (Adams JS et al Endocrinology 1996; 137: 4514-7). En los seres humanos, la deficiencia de vitamina D resulta en raquitismo en niños y en osteomalacia en adultos. La anomalía básica es una demora en la tasa de mineralización fuera del osteoide como está previsto por el osteoblasto (Peacock M. London Livingstone, 1993: 83-118). No está claro si esta demora se debe a un fallo de un mecanismo dependiente 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D en el osteoblasto o a suministros reducidos de calcio y fosfato, secundarios a la malabsorción o una combinación de ambos. Acompañando a la demora en la mineralización, existe un suministro reducido de calcio y fosfato, hiperparatiroidismo secundario severo con hipocalcemia e hipofosfatemia y aumento del recambio óseo. La insuficiencia de vitamina D, la fase preclínica de la deficiencia de vitamina D, también provoca un suministro reducido de calcio y un hiperparatiroidismo secundario, si bien de un grado más suave que el encontrado con la deficiencia. Si este estado perdura, resulta una osteopenia crónica. El proceso bioquímico subyacente a este estado de insuficiencia de calcio es probablemente el nivel inapropiado de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D debido a una reducción en su sustrato 25-OHD (Francis RM et al Eur J Clin Invest 1983; 13:391-6). El estado de insuficiencia de vitamina D se encuentra más comúnmente en las personas de edad. Con la edad existe una disminución en el suero de 25-OH vitamina D debido a una exposición reducida a la luz solar y a la posible reducción de la síntesis de la piel. Además, en las personas de edad la afección se exagera por una disminución en la ingesta de calcio y una disminución paradójica en la absorción de calcio. La reducción en la función renal con la edad da lugar a una reducción renal de producción de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D que puede ser un factor contribuyente. Hay un cierto número de estudios sobre los efectos de la suplementación con vitamina D en la pérdida de hueso en las personas de edad. Algunos se encuentran sin suplementos de calcio y otros se encuentran con suplementos de calcio. Se desprende de los estudios que, aunque el suplemento de vitamina D es necesario para revertir la deficiencia y la insuficiencia, es incluso más importante en lo que se refiere al esqueleto para proporcionar un suplemento de calcio, ya que el principal defecto del esqueleto es la deficiencia de calcio. En la bibliografía basada en ensayos clínicos, hallazgos recientes sugieren tendencias de la necesidad de dosis más altas de vitamina D para los pacientes de edad (Compston JE. BMJ 1998; 317:1466-67). Un estudio cuasi-

aleatorizado abierto de inyecciones anuales de 150.000-300.000 UI de vitamina D (correspondiente a aprox. 400-800 UI/día) mostró una reducción significativa en la tasa global de fracturas pero no en la tasa de fractura de cadera en pacientes tratados (Heikinheimo RJ et al. Calcif Tissue Int 1992; 51:105-110).

5 Como se desprende de lo anterior, es de interés una combinación de calcio y vitamina D. La ración diaria recomendada (RDA – siglas en inglés) de calcio y vitamina D<sub>3</sub> son como sigue (European Commission. Report on osteoporosis in the European Community. Action for prevention. Office for official Publications of the European Communities, Luxemburgo 1998):

10	Edad del Grupo (años)		Calcio (mg) * Vitamina D <sub>3</sub> (µg)	
	Recién Nacido	0-0,5	400	10-25
		0,5-1,0	360-400	10-25
15	Niños	1,0-3,0	400-600	10
		4,0-7,0	450-600	0-10
		8,0-10	550-700	0-10
20	Hombres	11-17	900-1000	0-10
		18-24	900-1000	0-15
		25-65	700-800	0-10
		65 +	700-800	10
25	Mujeres	11-17	900-1000	0-15
		18-24	900-1000	0-10
		25-50	700-800	0-10
		51-65	800	0-10
		65 +	700-800	10
30	Embarazada		700-900	10
	Lactante		1200	10

\* La RDA de calcio varía de país a país y está siendo re-evaluada en muchos países

35 La vitamina D es muy sensible a la humedad y está sujeta a degradación. Por lo tanto, la vitamina D se administra a menudo en una matriz protectora. Por consiguiente, cuando se preparan comprimidos que contienen una vitamina D es de suma importancia que las fuerzas de compresión aplicadas durante la etapa de formación de comprimidos no disminuyan el efecto protector de la matriz y, con ello, perjudiquen la estabilidad de la vitamina D. Para este fin, la combinación de los diversos ingredientes en un granulado o comprimido hecho de acuerdo con la invención ha demostrado ser muy adecuado en aquellos casos en los que la vitamina D también se incorpora en la composición, ya que es posible emplear una fuerza de compresión relativamente baja durante la formación de comprimidos y continuar consiguiendo un comprimido con adecuada resistencia mecánica (resistencia a la compresión, friabilidad, etc.).

45 En una realización específica, la invención proporciona un comprimido que comprende

- i) un compuesto con contenido en calcio como una sustancia activa,
- ii) una vitamina D, y
- iii) opcionalmente, uno o más excipientes o sustancias activas farmacéuticamente aceptables.

50

Más específicamente, el comprimido puede comprender

- i) al menos 200 mg del compuesto con contenido en calcio (intervalo normal de 200-1500 mg),
- ii) al menos 5 µg de vitamina D (intervalo normal 5-100 µg - 1 µg = 40 UI), y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes o sustancias activas farmacéuticamente aceptables.

55

En una realización específica, la invención proporciona un comprimido que comprende

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p del compuesto con contenido en calcio,

- ii) de aproximadamente 0,00029% a aproximadamente 0,0122% p/p de una vitamina D, y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes o sustancias activas farmacéuticamente aceptables, con la condición de que la cantidad total de ingredientes corresponda a aproximadamente 100% p/p.

5 En particular, el comprimido puede comprender

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p del compuesto con contenido en calcio,
- ii) de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p de un agente edulcorante,
- 10 iii) de aproximadamente 0,12% a aproximadamente 4,9% p/p de una vitamina D que incluye una matriz protectora,
- iv) opcionalmente, uno o más excipientes o sustancias activas farmacéuticamente aceptables, con la condición de que la cantidad total de ingredientes corresponda a aproximadamente 100% p/p.

*Otros ingredientes activos*

15 Ejemplos incluyen isoflavonas, vitamina K, vitamina C, vitamina B6 y oligosacáridos tales como inulina y oligofruktosa. Las isoflavonas exhiben un efecto estrogénico débil y, por lo tanto, pueden incrementar la densidad ósea en mujeres post-menopáusicas. Las isoflavonas están disponibles bajo el nombre comercial Novasoy 400 de ADM Nutraceutical, Illinois, EE.UU. Novasoy 400 contiene 40% de isoflavonas y típicamente se utilizará en una  
 20 cantidad suficiente para proporcionar 25 a 100 mg de isoflavona/dosificación. Las isoflavonas pueden incluirse en el segundo granulado; sin embargo, dado que Novasoy 400 es un polvo relativamente cohesivo, se prefiere que se incluya en el primer granulado con el fin de asegurarse de que se distribuya de manera uniforme. La vitamina K (más especialmente vitamina K<sub>1</sub>) puede mejorar los marcadores bioquímicos de la formación ósea y la densidad ósea y bajas concentraciones de vitamina K se han asociado con la densidad mineral ósea baja y las fracturas  
 25 óseas. La vitamina K está disponible de Roche como Dry Vitamin K, 5% SD, una sustancia seca que contiene 5% de vitamina K<sub>1</sub>. Típicamente, la vitamina K se utilizará en una cantidad suficiente para proporcionar de 0,05 a 5 mg de vitamina K/dosis. La vitamina C y la vitamina B6 (disponibles de Roche, Takeda y BASF, entre otros) funcionan como co-factores en la formación de colágeno, el componente principal de la matriz orgánica del hueso. La vitamina C y la vitamina B6 típicamente se utilizarán en cantidades suficientes para proporcionar 60 a 200 mg  
 30 de vitamina C/dosis y 1,6 a 4.8 mg de vitamina B6/dosis, respectivamente.

Los oligosacáridos han mostrado facilitar y aumentar la absorción de calcio y típicamente pueden utilizarse en cantidades suficientes para proporcionar 0,3 a 5 g de oligosacárido/dosis. En general, es deseable que se administre un total de al menos 5 g de oligosacárido para facilitar la absorción diaria de calcio y para obtener un  
 35 efecto prebiótico.

En los casos en los que se utilice un componente activo, que forma una parte secundaria del granulado global, p. ej., vitamina D, se prefiere generalmente para producir una premezcla de un componente de este tipo y el granulado antes de combinar la premezcla y la cantidad restante requerida del granulado. Esto asegura una  
 40 distribución uniforme del componente secundario en el granulado.

*Excipientes farmacéuticamente aceptables*

En el presente contexto, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" pretende designar cualquier material que sea inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene efecto terapéutico y/o profiláctico alguno per se. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede añadirse a la sustancia de fármaco activa con el fin de hacer posible la obtención de una composición farmacéutica que tenga propiedades técnicas aceptables.

El compuesto con contenido en calcio se mezcla normalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables antes de la compresión en comprimidos. Tales excipientes incluyen los normalmente utilizados en la formulación de formas de dosificación sólidas tales como, p. ej., cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, incluidos edulcorantes, agentes ajustadores del pH, agentes tampón, agentes estabilizantes, etc.

55 En lo que sigue se dan ejemplos de excipientes adecuados para su uso en un comprimido de acuerdo con la presente invención.



Excipiente	Concentración [% en p/p de formulación]
Agentes edulcorantes	Si están presentes, máx. 20 (3-40)
Edulcorantes artificiales	Si están presentes, máx. 0,3 (0,02-0,3)
Sabores	Si están presentes, máx. 3 (0,1-3)
Agentes disgregantes	0,5-5
Deslizantes y lubricantes	0,1-5
Cargas/diluyentes/aglutinantes incluida sustancia soluble en agua	0,1-20 (0,1-15)
Agentes formadores de película (sustancias poliméricas)	0,1-5
Aditivos de película	Si están presentes, máx. 5 (0,05-5)

*Agentes edulcorantes:*

- 5 Ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen dextrosa, eritritol, fructosa, glicerol, glucosa, inositol, isomaltosa, isomaltulosa, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, etc. Sorbitoles, p. ej., Neosorb P100T, Sorbidex P166B0 y Finos de Sorbitol Cristalino Sorbogem disponible de Roquette Freres, Cerestar y SPI Polyols Inc., respectivamente. Maltisorb P90 (maltitol) disponible de Roquette Freres, xilitol CM50, Fructofin CM (fructosa) y Lactitol CM50 disponible de Danisco Sweeteners, Isomalta ST-PF y palatinosa (isomaltulosa), Gaiio Tagatosa y Manitol disponible de Palatinit, Arla Foods y Roquette, Freres, respectivamente. Sorbitol tiene un efecto edulcorante (comparado con sacarosa) de 0,55; maltitol que tiene un efecto edulcorante  $\leq 1$ ; xilitol que tiene un efecto edulcorante de 1, isomalta que tiene un efecto edulcorante de  $< 0,5$ , etc. El efecto edulcorante puede ser de valor en relación con la elección de los agentes edulcorantes individuales. Por lo tanto, si se desean un peso y un volumen de comprimido disminuidos, es adecuado escoger un agente edulcorante que tenga un alto efecto edulcorante.

*Edulcorantes artificiales*

- 20 Acesulfam potasio, alitamo, aspartamo, ácido ciclámico, sal ciclamato (p. ej. ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), neohesperidina dihidrochalcona, hidrocloreuro de neohesperidina, sacarina, sal de sacarina (p. ej., sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio), sucralosa, taumatina y mezclas de los mismos.

*Sabores*

- 25 Albaricoque, limón, limón/lima, lima, naranja, mandarina, tales como albaricoque 501.110 AP0551, limón 501.051 TP0551, limón 501.162 AP0551, limón/lima 501.053 TP0551, lima 501.054 TP0551, naranja 501.071 AP0551, naranja TP0551, naranja 501.434 P0551, mandarina 501.AP0551, limón Durarome 501.282 TDI1091 disponible de Firmenich, Kerpen, Alemania, o Juicy Lemon Flavouring T3602 disponible de TasteTech, Bristol, Inglaterra o Lemon Lime Flavour Permaseal 11029-31, Lemon Flavour Permaseal 12028-31, Lemon Flavour Ultradseal 96918-71 disponible de Givaudan Schweiz AG, Kempththal, Suiza o Lemon Flavour Powder 605786, Lemon Flavour Powder 605897 disponible de Frey + Lau GmbH, Henstedt-Ulzburg, Alemania.

*Agentes desintegrantes*

- 35 Ácido algínico - alginatos, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida (p. ej., LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 disponible de Shin-Etsu Chemical Co.) y celulosa microcristalina, polacrilina de potasio o sodio, ácido poliacrílico, policarbofil, polietilenglicol, poli(acetato de vinilo), polivinilpirrolidona (p. ej., Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Colliding® CL, Polyplasdne® XL, Polyplasdne® XL-10); carboximetil almidón sódico (p. ej., Primogel® y Explotab®), croscarmelosa de sodio (es decir, sal de sodio carboximetilcelulosa reticulada; p. e., Ac-Di-Sol®), glicolato sódico de almidón, almidones (p. ej., fécula de patata, almidón de maíz, almidón de arroz), almidón pre-gelatinizado.
- 40
- 45 Los expertos en la técnica apreciarán que es deseable que los comprimidos compresibles se desintegren en el espacio de 30 minutos, de manera más deseable en el espacio de 15 min, de manera más deseable en el espacio de 5 min; por lo tanto, el desintegrante utilizado preferiblemente resulta en la desintegración del comprimido en el espacio de 30 minutos, más preferible en el espacio de 15 min, lo más preferible en el espacio de 5 min.

Agente efervescente (p. ej., mezcla de hidrógeno-carbonato sódico (carbonatos, metales alcalinos, metales alcalinotérreos) y ácido cítrico (ácido tartárico, ácido fumárico, etc.)).

#### *Deslizantes y lubricantes*

5 Se pueden incorporar deslizantes y lubricantes tales como ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos con altas temperaturas de fusión, aceites vegetales hidrogenados, sílice coloidal, estearil-fumarato de sodio, polietilenglicoles y sulfatos de alquilo. Lubricantes adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y similares. Preferiblemente, se utiliza  
10 estearato de magnesio.

#### *Cargas/diluyentes/aglutinantes*

15 Dextrinas, maltodextrinas (p. ej., Lodex® 5 y Lodex® 10), dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, eritritol, isomaltosa, lactitol, lactosa (p. ej., lactosa secada por pulverización,  $\alpha$ -lactosa,  $\beta$ -lactosa, Tabletose®, diversas calidades Pharmatose®, Microtose o Fast-Floc®), maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (p. ej., LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 disponible de Shin-  
20 Etsu Chemical Co.), celulosa microcristalina (p. ej., diversas calidades de Avicel®, tales como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcoce®, Vivacel®, Ming Tai® y Solka-Floc®), almidones o almidones modificados (p. ej., fécula de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón pregelatinizado),  
25 polivinilpirrolidona (p. ej., Kollidon 25, 30 y 90F de BASF y Plasdone K-12, K17, K-25, K-30 y K-90 de ISP), copovidona, que es un copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (p. ej., PVP VA64 de BASF y Plasdone S-630 de ISP), agar (p. ej. alginato de sodio), hidrógeno-fosfato de calcio, fosfato de calcio (p. ej., fosfato de calcio básico, hidrógeno-fosfato de calcio), sulfato de calcio, carboxialquilcelulosa, dextratos, fosfato de calcio dibásico,  
30 gelatina, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, metilcelulosa, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), polisacáridos, p. ej. dextrano, polisacárido de soja, carbonato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de sodio. Algunas de las sustancias arriba mencionadas también pertenecen al grupo de sustancias poliméricas adecuadas para uso de acuerdo con la invención (véase también el párrafo siguiente). En particular, esto se aplica a los almidones o almidones modificados (p. ej., fécula de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón pre-gelatinizado), polivinilpirrolidona, copovidona o copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, agar (p. ej. alginato de sodio y alginato de polietilenglicol), carboxialquilcelulosa, gelatina, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisacáridos, p. ej. inulina, dextrano, polisacárido de soja.

#### *Tensioactivos/potenciadores*

Se pueden emplear tensioactivos tales como  
no iónicos (p. ej., polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65,  
40 polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, monoisoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monooleato de glicerilo y poli(alcohol vinílico)), aniónicos (p. ej., docusato sódico y lauril-sulfato de sodio) catiónicos (p. ej., cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cetrimida)

Ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres grasos, por ejemplo:

45 Oleato de etilo, oleato de sodio, ácido láurico, laurato de metilo, ácido oleico, caprato de sodio

Diocil-sulfosuccinato de calcio, dioctil-sulfosuccinato de potasio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de trimetil-tetradecilamonio, éteres de polioxietileno (polioxietileno-9-lauril-éter, dodecil-sulfato de sodio, dioctil-sulfosuccinato de sodio, laurato de sodio, 5-  
50 metoxisalicilato de sodio, salicilato de sodio;

sales biliares, por ejemplo:

desoxicolato de sodio, ácido desoxicólico, colato de sodio, ácido cólico, glicocolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio;

55 citoadhesivos, por ejemplo:  
lectinas (p. ej., Lycopersicon Esculentum Aglutinina, Germen de Trigo Aglutinina, Urtica Dioica Aglutinina).

Aminoácidos N-acilados (especialmente ácido N-[8-(2-hidroxi-4-metoxi)benzoil]amino-caprílico (4-MOAC), ácido 4-[4-(2-hidroxibenzoil)amino]butírico, N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]-caprilato de sodio);

5 fosfolípidos, por ejemplo:

10 hexadecilfosfolina, dimiristoilfosfatidilglicerol, lisofosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, 1,2-di(2,4-octadecadienoil)-*sn*-glicerol-3-fosforilcolina y fosfatidilcolinas (p. ej., didecanoil-L-fosfatidilcolina, dilauroilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilcolina), lisofosfatidilcolina es de particular interés;

ciclodextrinas, por ejemplo:

15  $\beta$ -ciclodextrina, dimetil- $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, metil-ciclodextrina; especialmente dimetil- $\beta$ -ciclodextrina es de interés particular;

derivados de ácido fusídico, por ejemplo:

20 taurodihidrofusidato de sodio, glicodihidrofusidato de sodio, fosfato-dihidrofusidato de sodio; especialmente taurodihidrofusidato de sodio es de interés particular;

otros:

25 sales de sodio de, p. ej., ácido glicirrónico, ácido cáprico, alcanos (p. ej. azacicloalcanos), aminas y amidas (p. ej., N-metil-pirrolidona, Azona), aminoácidos y compuestos de aminoácidos modificados (p. ej., acetil-L-cisteína), polioles (p. ej. propilenglicol, hidrogeles), sulfóxidos (p. ej. dimetilsulfóxido), terpenos (p. ej. carvona), glicirrizinato de amonio, ácido hialurónico, miristato de isopropilo, n-lauril-beta-D-maltopiranosido, saponinas, cloruro de DL-octanonilcarnitina, cloruro de palmitoil-DL-carnitina, DL-estearoilcarnitina, acilcarnitinas, dihidrocloruro de etilendiamina, fosfato-dihidrofusidato, CAP sódico); especialmente n-lauril-beta-D-maltopiranosido es de interés particular, péptido alfa 1000, péptido PM <1000 que comprende al menos 6% en moles de ácido aspártico y glutámico, jalea real descompuesta, prebiótica, butirato, ácido butírico, vitamina D<sub>2</sub>, vitamina D<sub>3</sub>, hidroxivitaminas D<sub>3</sub>, 1,25-dihidroxivitaminas D<sub>3</sub>, espirulina, proteoglicano, hidrolizado de soja, lisina, ácido láctico, anhídrido de di-fructosa, vilitol de Ca (lactato), hidrolizado de caseína, en particular un caseinoglicomacropéptido, ionización negativa de CaCO<sub>3</sub>, ácido acetilsalicílico, vitamina K, creatina.

#### *Agentes formadores de película (Sustancias poliméricas)*

40 Formadores de película hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona, copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (p. ej., HPMC E5, HPMC E15), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polidextrosa y maltodextrina, Sepifilm™ y Sepifilm™ LP disponible de Seppic SA, Pharmacoat® disponible de Shin-Etsu Chemical Co.

#### *Aditivos de película*

45 Monoglicérido acetilado, acetiltributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, benzoato de bencilo, estearato de calcio, aceite de ricino, cetanol, clorebutanol, dióxido de sílice coloidal, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, oxalato de dietilo, malato de dietilo, maleato de dietilo, malonato de dietilo, fumarato de dietilo, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, succinato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, glicerol, tributirato de glicerol, triacetato de glicerol, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, lecitina, leucina, silicato de magnesio, estearato de magnesio, polietilenglicol, propilenglicol, polisorbato, silicona, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, triacetina, citrato de tributilo, citrato de triethyl, estearato de zinc, cera.

Los siguientes ejemplos no limitantes pretenden ilustrar la presente invención.

55

#### **Ejemplos**

Los ejemplos se procesaron de acuerdo con la descripción detallada implicada de la invención.

La granulación en lecho fluido y el secado tienen lugar en un granulador por pulverización en lecho fluido que consiste en un recipiente de producto y una cámara de expansión para la fluidización de la mezcla de polvos a granular. Detalles relativos a la configuración se mencionan antes en esta memoria. La mezcla de polvos está descansando sobre un tamiz del producto en la parte inferior del recipiente de producto y limita el escape de la cámara de expansión por un filtro de escape en el lado de salida del granulador por pulverización en lecho fluido. El flujo de aire necesario para la fluidización de los polvos es generado por un ventilador de aspiración montado en la parte superior de la unidad. El aire utilizado para la fluidización se calienta a la temperatura deseada mediante un calentador de aire situado en la parte de entrada de aire del equipo. La mezcla de polvos es fluidizada por un volumen de aire suficiente y el líquido de granulación se atomiza como una pulverización fina a través de un cabezal de pulverización que consiste en un múltiplo de toberas binarias. El cabezal de pulverización puede añadir el spray atomizado de líquido de granulación en contracorriente a las partículas pulsantes designada "pulverización superior" o en isocorriente al lecho pulsante designada "pulverización de fondo". Las partículas humectadas se someten a aglomeración o granulación a través de contactos partícula - partícula. Después de lograr la aglomeración apropiada, la operación de pulverización se interrumpe y el material se seca y se descarga de la unidad. Mediante el ajuste de las características de formulación críticas y los parámetros del proceso para el proceso en lecho fluido es posible aglomerar, instantaneizar o revestir partículas individuales en una mezcla en polvo. A menos que se especifique lo contrario, las composiciones se estandarizaron con respecto al peso del comprimido, la concentración y el tipo de edulcorante intenso, la cantidad y el tipo de sabor, cantidad de estearato de magnesio y presiones de formación de comprimidos empleadas con el fin de facilitar la comparación entre las formulaciones. La presión de la formación de comprimidos se ajustó en cada caso con el fin de obtener un valor satisfactorio para la friabilidad inferior al 2%. Se llevaron a cabo curvas de compresión del comprimido para la mayoría de las formulaciones con el fin de investigar el comportamiento de compresión como una función de variables de formulación, p. ej., tipo y cantidad de sustancia polimérica y sustancia soluble en agua en la capa de revestimiento de los cristales de carbonato de calcio. La sustancia soluble en agua tal como xilitol y otros polioles y carbohidratos se dividió en la mayoría de las formulaciones en dos cantidades al líquido de granulación y la mezcla de polvos seca antes de la aglomeración en lecho fluido y del revestimiento, respectivamente.

Los granulados y comprimidos se caracterizaron con respecto a la densidad aparente, tamaño de partícula y distribución, presión de formación de comprimidos, resistencia a la compresión, friabilidad, densidad del comprimido, porosidad del comprimido, desintegración y disolución. Tanto la desintegración como la disolución se llevaron a cabo de acuerdo con la Ph.Eur. tal como se describe en el texto anterior. El ensayo de disolución se llevó a cabo sólo para los ejemplos 1, 2, 3, 4, Ej. ref. 3 y Ej. ref.4.

**Ejemplos 1, 2, ejemplos de referencia 1 y 2**

Ingrediente (mg) por comprimido	Ejemplo. 1	Ejemplo. 2	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 2
	Carbonato de calcio	1250	1250	1250
Copovidona	46,7	46,7	46,7	
Inulina				
Sucralosa	0,50	0,50	0,33	0,50
Xilitol (líquido de granulación)	32,8	49,5		83,00
% de aglutinante* en líquido de granulación	28%	28%	28%	
% de carga** en líquido de granulación	19,7	29,7		49,8%
Líquido de granulación blanco	400	400	400	400
Xilitol (mezcla seca)		53,3		16,5
Sorbitol				
Granulado secado	1330	1400	1297	1350
Granulado de sabor	40,2	42,0	39,2	41,2
Estearato de Mg	4,8	5	4,6	4,8
Peso del comprimido	1375	1447	1341	1396
Caracterización del Granulado:				
Densidad aparente	0,71	0,71	0,70	0,75
Malvern D <sub>10</sub> (µm)	82	67	25	26
Malvern D <sub>50</sub> (µm)	219	225	87	65
Malvern D <sub>90</sub> (µm)	460	530	214	154

## ES 2 521 640 T3

Valor de amplitud	1,10	2,06	2,17	1,97
Caracterización del comprimido:				
Presión formación comprimidos (kN)	10	14	18	Recubrimiento a todas las presiones
Densidad del comprimido (g/cm <sup>3</sup> )	1,60	1,56		
Porosidad del comprimido (%)	36,0	34,9		
Resistencia a la compresión (N)	44	45	30	
Friabilidad (%)	0,5	1,4	19	100
Desintegración (min)	3,40	3	***	***
Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante (s)	60	102	***	***
Velocidad de disolución (10 min)	60	91	***	***
<p>* el término "aglutinante", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia polimérica".</p> <p>** el término "carga", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia soluble en agua".</p> <p>*** no se llevaron a cabo ensayos en virtud de comprimidos defectuosos</p>				

5 El Ejemplo de referencia 1 muestra una formulación en la que se ha utilizado una disolución al 28% de copovidona como el líquido de granulación durante la granulación en lecho fluido y el secado. La formulación no se aglomeraba, resultando de forma satisfactoria en un granulado con demasiado material fino y un valor bajo para el tamaño medio de partícula. Demostró ser difícil comprimir el granulado en comprimidos a una alta presión de formación de comprimidos de 18 kN, resultando en comprimidos con una resistencia a la compresión demasiado baja y comprimidos muy friables con un valor demasiado alto para la friabilidad.

10 La granulación con una disolución al 50% de xilitol en el Ejemplo de referencia 2 dio como resultado un granulado muy deficiente que no se comprimía en absoluto y con un valor de friabilidad de 100%.

15 El Ejemplo 1 de acuerdo con la invención es carbonato de calcio, que ha sido granulado sin ningún material de carga añadido y con un líquido de granulación que consiste en 28% de copovidona y 19,7% de xilitol. Sorprendentemente, la combinación del material aglutinante polimérico y una carga soluble en el líquido de granulación ha resultado en una muy buena aglomeración con un alto valor de 82 µm para D<sub>10</sub> y un tamaño medio de partícula de 219 µm para el granulado.

20 El Ejemplo 2 de acuerdo con la invención muestra carbonato de calcio con una pequeña adición de xilitol a la mezcla de polvos antes de la granulación en lecho fluido y del revestimiento y en que se ha empleado un líquido de granulación que consiste en 28% de copovidona y 29,7% de xilitol. Se logró un granulado que fluye libremente con poco material fino y con un tamaño medio de partícula de 225 µm.

25 Igualmente sorprendente son las muy buenas curvas de compresión del comprimido logradas para los Ejemplos 1 y 2 tal como se muestra en la figura 3. Se pueden observar curvas de compresión lineales para los dos ejemplos con valores de friabilidad satisfactorios por debajo de 2% a bajas presiones de formación de comprimidos en el intervalo de 10 a 14 kN.

30 Los Ejemplos 1 y 2 de comprimidos se caracterizan, además, por bajos valores para las densidades de los comprimidos que dan lugar a comprimidos pequeños en donde se ha conservado un alto valor satisfactorio para las porosidades de los comprimidos.

35 El tiempo de desintegración muy corto de 3 min, el corto tiempo de deslizamiento del comprimido colgante de 60 s y la velocidad de disolución rápida de 90% p/p disuelto después de 10 min demostraron que las dos formulaciones tienen características de fusión del comprimido.

### Ejemplos 3, 4, Ejemplos de referencia 3 y 4

40 Se emplearon dos ejemplos de referencia (ref. 3 y 4) basados en calidades comerciales y granulares de carbonato de calcio con el fin de evaluar comparativamente estas formulaciones frente a las formulaciones de acuerdo con la invención.

Ingrediente (mg) por comprimido				
	Ejemplo. 3	Ejemplo. 4	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 4
Carbonato de calcio	1250	1250	(1250)	(980)
Copovidona K-30	26,3	16,4		
Ácido málico		4,2		
Sucralosa	0,50	0,50	0,5	0,30
Xilitol (líquido de granulación)	56,6	66,5		
% de aglutinante* en líquido de granulación	15,8	10		
% de carga** en líquido de granulación	34	40		
Líquido de granulación blanco	400	400		
Xilitol (mezcla seca)	66,6	66,6	11,5	
Lytacab Mineral CC 190			1388	
Formaxx CaCO <sub>3</sub> 70				1399,7
Granulado secado	1400	1400		
Limón Durarome	14	14	14	14
Estearato de Mg	6	6	6	6
Peso del comprimido	1420	1420	1420	1420
Caracterización del granulado:				
Densidad aparente				
Malvern D <sub>10</sub> (µm)	43	67	100	141
Malvern D <sub>50</sub> (µm)	167	150	176	220
Malvern D <sub>90</sub> (µm)	348	276	300	341
Valor de amplitud	1,83	1,39	1,14	0,91
Caracterización del comprimido:				
Presión formación comprimidos (kN)	10	9	14	6
Densidad del comprimido (g/cm <sup>3</sup> )	1,71	1,54	1,71	1,43
Porosidad del comprimido (%)	30,4	37,4	32,5	33,1
Resistencia a la compresión (N)	44	46	44	45
Friabilidad (%)	0,5	1,2	1,7	1,9
Desintegración	135 s	70 s	> 30 min	>30 min
Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante (s)	38	24	13 min	> 30 min
Velocidad de disolución (10 min) (%)	91	90	17	42
* el término "aglutinante", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia polimérica".				
** el término "carga", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia soluble en agua".				

5 Los Ejemplos 3 y 4 de acuerdo con la invención y los Ejemplos de referencia 3 y 4 se han hecho con la misma cantidad de saborizante, edulcorante intenso y lubricante de comprimidos con el fin de comparar éstos con respecto a las características de los comprimidos y las propiedades sensoriales.

10 Los Ejemplos 3 y 4 de acuerdo con la invención se caracterizan por ser comprimidos densos con densidades aparentes de los comprimidos en el intervalo de 1,5 a 1,7 g/cm<sup>3</sup>, lo que facilita la formulación de comprimidos pequeños. Los comprimidos también se caracterizan por un alto valor suficiente para la porosidad, que está en el intervalo de 30 a 38%. También se puede ver que los Ejemplos 3 y 4 producen comprimidos con una resistencia a la compresión satisfactoria y una friabilidad de 40-50 N y de 0,5 a 1,2%, respectivamente, a bajas presiones de formación de comprimidos de 9 a 10 kN. Los comprimidos se caracterizan, además, por un tiempo de desintegración rápido de 1-3 min y una velocidad de disolución rápida, en que el 90% p/p se disuelve al cabo de 10 min. El tiempo de deslizamiento del comprimido colgante para el Ejemplo 4 es sólo de 24 s, lo que proporciona evidencia de las excelentes propiedades de fusión de esta formulación.

15 El Ejemplo de referencia 3 es un comprimido basado en Lytacab Mineral CC 190 de Roquette Freres. Esta calidad se basa en una calidad Scoralite de Scora Watrigant SA, Francia que ha sido granulada con 10% de almidón de

maíz.

5 Esta cualidad produce comprimidos densos, pero el tiempo de desintegración es superior a 30 min y la disolución de calcio es sólo de 17% p/p al cabo de 10 min, que no satisface los requisitos *in vitro* para una comprimido de fusión con contenido en calcio.

10 El Ejemplo de referencia 4 es un comprimido basado en Formaxx CaCO<sub>3</sub> de Merck KGaA, Alemania, que consiste en 70% de carbonato de calcio, que ha sido producido mediante un proceso de secado por pulverización. Sólo se podían incorporar 980 mg de carbonato de calcio en este comprimido con el fin de lograr un peso del comprimido de 1420 mg, ya que este granulado sólo contiene 70% de carbonato de calcio. También es un comprimido menos denso debido a la alta porosidad del material secado por pulverización. El Ejemplo de Referencia 4 exhibe propiedades inferiores con respecto a la desintegración y velocidad de disolución en comparación con los ejemplos de acuerdo con la invención. Los dos Ejemplos de referencia tienen valores altos para el tiempo de deslizamiento del comprimido colgante, lo que indica que estas formulaciones no tienen propiedades de fusión.

15 Las cuatro formulaciones se compararon entre sí mediante un análisis sensorial, según se describe en la descripción detallada de la invención. Las cuatro formulaciones contenían la misma cantidad y tipo de sabor, edulcorante intenso y lubricante de comprimido, excepto el nivel de edulcorante en el Ejemplo 4, debido al mayor contenido de sorbitol en esta formulación. La Figura 5 visualiza los resultados de un análisis sensorial llevado a cabo con las cuatro formulaciones.

20 Los Ejemplos 3 y 4 están marcados con un asterisco en la figura 5, en que los dos Ejemplos son estadísticamente diferentes en las tres actitudes a un nivel de confianza del 95% a partir de los dos ejemplos de referencia marcados con dos asteriscos.

25 Los Ejemplos 3 y 4 de acuerdo con la invención resultaron mejor con respecto al sabor a limón, aunque las cuatro formulaciones contenían la misma cantidad de sabor. La razón de esto es debido a la desintegración/dispersión mejorada y a la liberación de sabor en la boca para los Ejemplos 3 y 4.

30 Los Ejemplos 3 y 4 de acuerdo con la invención se sometieron a ensayo frente a una referencia basada en un comprimido masticable de calcio de acuerdo con la solicitud europea EP-A-1128815 de Nycomed Pharma. Las dos formulaciones de acuerdo con la invención dieron como resultado un tiempo de dispersión de fusión significativamente más corto cuando se compara con el comprimido de referencia. El Ejemplo 4 tenía las mejores características de fusión con un tiempo de dispersión de fusión de 52 segundos. También existía estadísticamente una diferencia entre los Ejemplos 3 y 4 con respecto al tiempo de dispersión de fusión. Los resultados se han representado en la figura 6.

35 Así, se ha demostrado que composiciones de acuerdo con la invención han obtenido características de comprimidos superiores y propiedades sensoriales mejoradas en comparación con calidades comerciales de carbonato de calcio, que han sido recomendados para su uso en comprimidos masticables. Además de ello, se ha demostrado que las formulaciones de fusión de calcio de acuerdo con la invención tienen un tiempo de dispersión de fusión significativamente más corto en comparación con un comprimido de calcio basado en la solicitud europea EP-A-1128815 de Nycomed Pharma. Estas propiedades superiores se han logrado a pesar del hecho de que los comprimidos son densos y, por lo tanto, también ofrecen volúmenes de comprimidos y tamaños/diámetros de comprimidos reducidos.

**Ejemplos 5, 6, 7, 8 y 9**

50 Se llevaron a cabo una serie de ejemplos con el fin de variar la proporción entre la sustancia polimérica (también denominada material aglutinante) y la sustancia soluble en agua (también denominada carga soluble). El material aglutinante polimérico, que en este caso era Povidona K-30, se añadió en concentraciones de 3,8, 9,8, 15,8, 21,8 y 27,9% p/p para el líquido de granulación, en que la cantidad de xilitol se ajustó con el fin de tener un contenido de materia seca constante de 50% p/p en el líquido de granulación.

Ingrediente (mg) por comprimido					
	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Carbonato de calcio	1250	1250	1250	1250	1250
Povidona K-30	6,4	16,4	26,3	36,4	46,5
Ácido málico					

ES 2 521 640 T3

Sucralosa	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Xilitol (líquido de granulación)	76,5	66,5	56,6	46,5	36,4
% de aglutinante* en líquido de granulación	3,8%	9,8%	15,8%	17%	28%
% de carga** en líquido de granulación	45,9%	40%	34%	33%	22%
Líquido de granulación blanco	400	400	400	400	400
Xilitol (mezcla seca)	66,6	66,6	66,6	66,6	66,6
Lytacab Mineral CC 190					
Formaxx CaCO <sub>3</sub> 70					
Granulado secado	1400	1400	1400	1400	1400
Limón Durarome	14	14	14	14	14
Estearato de Mg	6	6	6	6	6
Peso del comprimido	1420	1420	1420	1420	1420
Caracterización del granulado:					
Densidad aparente	0,67	0,74	0,72	0,65	0,67
Malvern D <sub>10</sub> (µm)	29	88	65	51	73
Malvern D <sub>50</sub> (µm)	95	167	166	180	220
Malvern D <sub>90</sub> (µm)	228	345	319	397	471
Valor de amplitud	2,10	1,31	1,53	1,93	1,81
Caracterización del comprimido:					
Presión formación comprimidos (kN)	18	14	10	10	8
Densidad del comprimido (g/cm <sup>3</sup> )	1,68	1,61	1,67	1,60	1,59
Porosidad del comprimido (%)	31,9	34,9	32,1	34,9	35,1
Resistencia a la compresión (N)	42	47	58	73	69
Friabilidad (%)	2,2	1,7	0,8	0,8	0,3
Desintegración (s)	99	82	95	152	148
Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante (s)	29	23	29	44	48
* el término "aglutinante", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia polimérica".					
** el término "carga", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia soluble en agua".					

5 Se puede ver que el tamaño medio de partícula aumenta a medida que aumenta la concentración de aglutinante en el granulado. Los granulados se caracterizan, además, por valores bajos para los valores de la amplitud que indican distribuciones estrechas de tamaño de partícula. De la tabla se puede observar que tan poco como 0,5% de povidona K-30 por peso de comprimido produce comprimidos con una resistencia a la compresión y una friabilidad aceptables. La resistencia a la compresión aumenta y los valores de friabilidad disminuyen a medida que aumenta la concentración de aglutinante en los granulados.

10 También se puede observar que aumentan el tiempo de desintegración y el tiempo de deslizamiento del comprimido colgante a medida que aumenta el contenido de aglutinante en el comprimido. Esto es debido a la presencia de una película más viscosa alrededor de los cristales de carbonato de calcio, lo que reduce la entrada de agua en una ligera medida. Las mejores propiedades de fusión de la serie de ejemplos anteriores se observan con contenidos de aglutinante (povidona K-30) de 6 a 26 mg, que es equivalente a 0,4 a 1,8% p/p de aglutinante en las formulaciones de comprimidos.

15 **Ejemplos 10, 11, 12, 13, 14 y 15**

20 La flexibilidad del tipo de material de carga en el revestimiento de los cristales de carbonato de calcio ha sido investigada en los Ejemplos siguientes.



ES 2 521 640 T3

Ingrediente (mg) por comprimido	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15
Carbonato de calcio	1250	1250	1250	1250	1250	1250
Povidona K-30	26,3	26,3	36		26	26
Copovidona				46,7		
Ácido málico						
Sucralosa	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sorbitol (líquido de granulación)	56,6					
Maltitol (líquido de granulación)		56,6				
Manitol (líquido de granulación)			25			
Isomalta (líquido de granulación)				33,3		
Lactitol (líquido de granulación)					57	
Dextrosa anhidra (líquido de granulación)						56,8
% de aglutinante en líquido de granulación	15,8	15,8	21,6	28	15,6	15,6
% de carga en líquido de granulación	34	34	15	20	34,2	34,1
Líquido de granulación blanco	400	400	400	400	400	400
Xilitol (mezcla seca)	66,6	66,6	66,7	66,5	66,5	66,7
Granulado secado	1400	1400	1400	1397	1400	1400
Limón Durarome	14	14	14		14	14
Granulado de sabor				42		
Estearato de Mg	6	6	6	5	5	5
Peso del comprimido	1420	1420	1420	1444	1419	1419
Caracterización del granulado:						
Densidad aparente	0,61	0,65	0,69	0,73	0,77	0,78
Malvern D <sub>10</sub> (µm)	70	79	97	63	154	132
Malvern D <sub>50</sub> (µm)	199	222	230	256	307	268
Malvern D <sub>90</sub> (µm)	372	433	448	598	559	493
Valor de amplitud	1,52	1,60	1,53	2,09	1,32	1,35
Caracterización del comprimido:						
Presión formación comprimidos (kN)	8	10	10	14	10	10
Densidad del comprimido (g/cm <sup>3</sup> )	1,57	1,61	1,61	1,63	1,66	1,65
Porosidad del comprimido (%)	36,0	34,0	34,3	32,5	32,0	32,8
Resistencia a la compresión (N)	71	117	79	41	112	94
Friabilidad (%)	0,4	0,1	0,4		0,1	0,1
Desintegración (s)	179	123	125	161	124	125
Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante (s)	71	81	66	159	201	78

\* el término "aglutinante", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia polimérica".

\*\* el término "carga", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia soluble en agua".

De los resultados se puede observar que se puede emplear un cierto número de materiales de carga como un componente en el revestimiento de los cristales de carbonato de calcio. Se consigue una aglomeración satisfactoria con tamaños medios de partícula en el intervalo de 200 a 307  $\mu\text{m}$  y con valores de amplitud bajos, indicando distribuciones estrechas de tamaño de partícula.

5 Se puede observar que las formulaciones producen comprimidos densos en el intervalo de 1,57 a 1,66  $\text{g}/\text{cm}^3$  y con valores suficientemente altos para la porosidad en el intervalo de 32 a 36%. Los valores para el tiempo de desintegración y el tiempo de deslizamiento del comprimido colgante son ligeramente superiores a los obtenidos para el xilitol, lo que indica que el xilitol es uno de los materiales de carga preferidos en la película que cubre los

10 cristales de carbonato de calcio. Se alcanzan resistencias a la compresión relativamente altas de 70 a 117 N y muy bajos valores de friabilidad de 0,1 a 0,4% a bajas presiones de formación de comprimidos de 8 a 10 kN.

15 **Ejemplos 16, 17, 18 y 19**

En los ejemplos siguientes se ha investigado diferentes calidades de carbonato de calcio y diferentes tipos de material aglutinante en húmedo en el revestimiento de los cristales de carbonato de calcio.

Ingrediente (mg) por comprimido	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19
Carbonato de calcio	1250	1250		
Sturcal M ( $\text{CaCO}_3$ )			1250	
Hubercal 500 Elite ( $\text{CaCO}_3$ )				1250
Povidona K-30			26	26
Inulina	25			
Alginato de propilenglicol		1,33		
Sucralosa	0,5	0,5	0,5	0,5
Xilitol (líquido de granulación.)	55		57	57
Sorbitol (líquido de granulación)		81,5		
% de aglutinante en líquido de granulación	15	0,8	15,6	15,6
% de carga en líquido de granulación	33	48,9	34,2	34,2
Líquido de granulación blanco	400	400	400	400
Xilitol (mezcla seca)	44,5	66,7	66,5	66,5
Granulado secado	1375	1400	1400	1400
Limón Durarome		14	14	14
Granulado de sabor	41			
Estearato de Mg	5	5	5	5
Peso del comprimido	1421	1419	1419	1419
Caracterización del granulado:				
Densidad aparente	0,71	0,81	0,63	0,75
Malvern $D_{10}$ ( $\mu\text{m}$ )	37	116	23	48
Malvern $D_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	100	266	273	212
Malvern $D_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )	253	601	548	455
Valor de amplitud	2,16	1,81	1,92	1,91
Caracterización del comprimido:				
Presión formación comprimidos (kN)	14	10	8	8
Densidad del comprimido ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	1,66	1,73	1,38	1,52
Porosidad del comprimido (%)	32,6	29,6	41,3	38,1
Resistencia a la compresión (N)	43	94	80	51
Friabilidad (%)	1,4	0,1	1,2	1,5
Desintegración (s)	50	155	196	389

Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante (s)	23	326	56	166
<p>* el término "aglutinante", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia polimérica".</p> <p>** el término "carga", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia soluble en agua".</p>				

De los resultados se puede observar que los diferentes materiales aglutinantes se pueden emplear como un componente en el revestimiento de los cristales de carbonato de calcio.

- 5 El Ejemplo 17 contiene alginato de propilenglicol, que sólo está presente en una concentración de 0,09% en el comprimido. Sin embargo, es un aglutinante muy viscoso en bajas concentraciones, lo que explica el alto valor para el tiempo de deslizamiento del comprimido colgante.

- 10 Los Ejemplos 18 y 19 demuestran que se pueden utilizar diferentes calidades de carbonato de calcio con una superficie específica de hasta 1,5 m<sup>2</sup>/g con buenos resultados con respecto a las características del granulado y el comprimido.

**Ejemplos 20, 21, 22, 23 y 24**

- 15 Se llevaron a cabo una serie de ejemplos con el fin de variar la cantidad de sustancia soluble en agua (también denominada carga soluble). La carga soluble se añadió al comprimido en cantidades de 4,2, 2,2, 1,1 y 0,6% p/p, en que la cantidad de aglutinante polimérico se mantuvo en dos niveles de 16 y 26 mg por comprimido, respectivamente.

Ingrediente (mg) por comprimido	Composición				
	Ej. 20	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Ej. 24
Carbonato de calcio	1250	1250	1250	1250	1250
Povidona K-30	16	16	26	26	26
Sucralosa	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Xilitol (líquido de granulación)	56,5	28,5	28,5	14,5	7,5
% de aglutinante* en líquido de granulación	11,0	17,8	16,5	22,2	26,8
% de carga** en líquido de granulación	38,7	31,7	18,1	12,4	7,7
Líquido de granulación blanco	350	225	393	293	243
Granulado seco	1323	1295	1305	1291	1284
Limón Durarome	13	13	13	13	13
Estearato de Mg	4	4	4	4	4
Peso del comprimido	1340	1312	1322	1308	1301
Caracterización del granulado:					
Densidad aparente (g/ml)	0,69	0,66	0,61	0,61	0,70
Malvern D <sub>10</sub> (µm)	43	29	59	34	23
Malvern D <sub>50</sub> (µm)	130	110	135	121	92
Malvern D <sub>90</sub> (µm)	262	261	248	266	249
Valor de amplitud	1,68	2,11	1,40	1,92	2,46
Caracterización del comprimido:					
Presión formación comprimidos (kN)	20	35	25	25	46
Densidad del comprimido (g/cm <sup>3</sup> )	1,70	1,80	1,74	1,73	1,82
Porosidad del comprimido (%)	33,2	31,0	32,1	33,3	30,1

## ES 2 521 640 T3

Resistencia a la compresión (N)	34	35	33	39	45
Friabilidad (%)	2,0	0,9	0,2	0,6	1,1
Desintegración (s)	57	69	101	89	123
Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante (s)	25	40	45	50	65
* el término "aglutinante", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia polimérica".					
** el término "carga", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia soluble en agua".					

Los granulados se caracterizan, además, por bajos valores para los valores de la amplitud que indican distribuciones estrechas de tamaño de partícula. De la tabla se puede observar que una cantidad tan pequeña como 7,5 mg o 0,6% de xilitol por comprimido produce comprimidos con una resistencia a la compresión y una friabilidad aceptables. Se puede observar, además, que las formulaciones de comprimidos se caracterizan por altas densidades de comprimidos debido a los bajos niveles de material de carga soluble en los comprimidos. Por consiguiente, el uso de una combinación de una sustancia soluble en agua y una sustancia polimérica para revestir o revestir en parte un compuesto con contenido en calcio permite la preparación de comprimidos con un sorprendentemente alto contenido de compuesto de Ca. En el presente ejemplo, el comprimido está diseñado como un comprimido masticable, pero tiene características que también permiten una administración oral normal, es decir, tragando el comprimido. En tal caso, el contenido de Ca será incluso mayor (97% p/p), debido al hecho de que para las comprimidos tragables se puede omitir el sabor.

Se consiguen características de fusión del comprimido para toda la serie de formulaciones con el tiempo de desintegración y el tiempo de deslizamiento del comprimido colgante en el intervalo de 57-123 s y 25-65 s, respectivamente.

Es sorprendente que las características de función de la fusión del comprimido se conserven en estos niveles bajos de excipiente, en que el ingrediente activo está presente en una cantidad superior a 96% (Ej. 24).

### Ejemplos 25, 26 y 27

Se llevaron a cabo una serie de ejemplos con el fin de utilizar otras sales de calcio y, especialmente, sales de calcio basadas en ácidos orgánicos. También se han formulado combinaciones de carbonato de calcio con lactato de calcio y citrato de calcio con el fin de tener una cantidad suficiente de calcio en cada uno de los comprimidos. Los Ej. 25, 26 y 27 contienen 350, 400 y 200 mg, respectivamente, de calcio por comprimido.

Ingrediente (mg) por comprimido	Composición		
	Ej. 25	Ej. 26	Ej. 27
Carbonato de calcio	700	800	
Lactato de calcio (13,7%)	509		290
Citrato de calcio (21,0%)		381	761
Povidona K-30	11,2	12,8	12,8
Sucralosa	0,35	0,4	0,4
Xilitol (líquido de granulación)	93,7	106,8	112,8
% de aglutinante* en líquido de granulación	6,4	6,4	
% de carga** en líquido de granulación	53,4	53,4	
Granulado seco	1317	1301	1177
Limón Durarome	13	13	13
Estearato de Mg	4	5	4
Peso del comprimido	1334	1319	1194
Caracterización del granulado:			
Densidad aparente g/ml	0,58	0,75	0,72
Malvern D <sub>10</sub> (µm)	116	41	49

Malvern D <sub>50</sub> (µm)	231	100	97
Malvern D <sub>90</sub> (µm)	418	227	279
Valor de amplitud	1,31	1,86	2.37
Caracterización del comprimido:			
Presión formación comprimidos (kN)	10	24	14
Densidad del comprimido (g/cm <sup>3</sup> )	1,26	1,52	1,03
Porosidad del comprimido (%)	35,1	32,0	39,0
Resistencia a la compresión (N)	44	37	44
Friabilidad (%)	1,7	1,6	1,7
Desintegración (s)	92	78	50
Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante (s)	90	35	95
<p>* el término "aglutinante", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia polimérica".</p> <p>** el término "carga", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia soluble en agua".</p>			

5 Se observa de la tabla de arriba que se consiguen comprimidos de fusión con friabilidades y resistencias a la compresión aceptables a bajas presiones de formación de comprimidos. Son evidentes características de fusión del comprimido con tiempos de desintegración y de deslizamiento del comprimido colgante de 50-92 s y 35-95 s, respectivamente.

10 Se puede observar que la densidad del comprimido depende de la sal de calcio particular o de la combinación de sales de calcio utilizadas, en que comprimidos a base de sales orgánicas de calcio son menos densas que los comprimidos basados principalmente en carbonato de calcio.

### Ejemplo 28

#### Granulación en húmedo en un mezclador de alta cizalla

15

##### 28A. Diseño

Las composiciones a ser ensayados en este experimento son como sigue

Materiales brutos	Cantidades en porcentaje
Carbonato de calcio	50 – 95
Sustancia soluble en agua	3 – 40
Sustancia polimérica con propiedades de unión	0,5 – 5
Sabor	0,1 – 5
Polvo de vitamina D <sub>3</sub>	0,1 – 5,5
Estearato de magnesio	0,2 -2

20

El carbonato de calcio se mezcla con una parte de la carga soluble.

25 La mezcla se humedece con una disolución/suspensión del resto de la sustancia soluble en agua y la sustancia polimérica con propiedades de unión, la disolución/suspensión se pulveriza sobre la mezcla de polvos mediante el uso de una boquilla. El objetivo de la pulverización es la obtención de partículas y/o cristales de carbonato de calcio sustancialmente revestidos con una película.

La masa de polvo humedecido se amasó en húmedo entre 1 y 10 minutos.

La masa de polvo granulado se transfiere a un secador de lecho fluido en donde se seca hasta un contenido de agua por debajo de 1,0%.

- 5 El granulado secado se hizo pasar a través de un tamiz de 1,5 mm y se mezcló con los restantes excipientes para dar el granulado final.

El granulado final se comprime en comprimidos masticables.

10 *28B. Experimento a escala piloto*

Se ha llevado a cabo un ejemplo en un mezclador de alta velocidad a escala piloto con el fin de demostrar que se pueden utilizar otros procesos de granulación para producir formulaciones de comprimidos de fusión de acuerdo con la invención.

- 15 La granulación se llevó a cabo en un aparato Fielder PMA 25 con un tamaño de lote de 6 kg. El impulsor principal y la cuchilla se ajustaron a velocidades de mezclado de 400 rpm y 3000 rpm, respectivamente. Se aplicaron 300 g de líquido de granulación con un contenido de materia seca de 60% a la mezcla de polvos con una tasa de pulverización de 80 g/min y a una presión de atomización de pulverización de 1,5 bar.

- 20 El producto granulado húmedo se hizo pasar posteriormente a través de un tamiz de malla 12 y se transfirieron 3 kg a un lecho fluido a escala piloto (Glatt GPCG 3) para el secado.

- 25 El producto se secó a 80°C hasta un contenido de humedad final de 0,1%. El granulado secado se mezcló entonces con granulado de sabor y estearato de magnesio y se produjeron comprimidos convexos normales de 14 mm.

Ingrediente (mg) por comprimido	Composición		
	Ej. 28		
Carbonato de calcio	1250		
Povidona K-30	16		
Sucralosa	0,5		
Xilitol (líquido de granulación)	133,5		
% de aglutinante* en líquido de granulación	6,4		
% de carga** en líquido de granulación	53,4		
Granulado secado	1400		
Limón Durarome	14		
Estearato de Mg	5		
Peso del comprimido	1419		
Caracterización del granulado:			
Densidad aparente (g/ml)	0,76		
Malvern D <sub>10</sub> (µm)	30		
Malvern D <sub>50</sub> (µm)	63		
Malvern D <sub>90</sub> (µm)	614		
Valor de amplitud			
Caracterización del comprimido:			
Presión formación comprimidos (kN)	38		
Densidad del comprimido (g/cm <sup>3</sup> )	1,72		
Porosidad del comprimido (%)	30,1		
Resistencia a la compresión (N)	41		
Friabilidad (%)	1,5		
Desintegración (s)	83		
Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante (s)	50		
* el término "aglutinante", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia polimérica".			
** el término "carga", utilizado en relación con el líquido de granulación (o composición de revestimiento de película) es equivalente a la expresión "sustancia soluble en agua".			

El ejemplo anterior demuestra que los comprimidos de fusión de calcio pueden utilizarse con tecnologías de granulación distintas a las de lecho fluido. Se han logrado comprimidos de fusión de calcio con un valor bajo para la friabilidad y resistencia a la compresión aceptable a una presión de formación de comprimidos de 38 kN. Las características del comprimido de fusión eran evidentes con un tiempo de desintegración de 83 s y un tiempo de deslizamiento del comprimido colgante de 50 s.

La formulación en comprimidos basada en la granulación de alta cizalla tiene una alta densidad de 1,72 g/cm<sup>3</sup> y una porosidad de 30,1%. La densidad es más alta y la porosidad es algo menor en comparación con las formulaciones basadas en granulación en lecho fluido/revestimiento en esta invención. Esto se espera debido al hecho de que un mezclador de alta cizalla produce un granulado más denso durante el amasado en húmedo a altas velocidades de cizalla en el mezclador.

**Ejemplo 29**

**55 Fabricación a escala de producción de granulado que contiene carbonato de calcio**

Se fabrican granulados que tienen una composición por dosis unitaria dentro de los siguientes intervalos:

## ES 2 521 640 T3

Material bruto	Límite inferior [dosis unitaria]	Límite superior [dosis unitaria]
Carbonato de calcio	250 mg	1000 mg
Xilitol	5 mg	800 mg
Povidona 30	2 mg	80 mg
Edulcorante artificial	0,1 mg	20 mg

Los ensayos de granulación se realizaron en un granulador de lecho fluido Glatt utilizando una boquilla de cabeza múltiple (2,3 mm). El tamaño del lote era de 250 kg.

5 El carbonato de calcio se transfirió a un recipiente de producto y xilitol, povidona 30 y edulcorante artificial se disolvieron en el agua.

10 El lecho de polvo se calentó a una temperatura de 35 - 40 °C antes de comenzar la granulación. La temperatura del aire de entrada se mantuvo en 80 °C durante todo el ensayo hasta la etapa de enfriamiento. La temperatura del producto se mantuvo en 35 - 40 °C durante la etapa de granulación en donde se utilizó una presión de aire de atomización de aproximadamente 4,5 bar para atomizar el líquido de granulación. Durante el secado, la temperatura del producto se elevó a 50 - 52 °C, tras lo cual la temperatura del aire de entrada se redujo a 20 °C, iniciando la etapa de enfriamiento. Al alcanzar una temperatura del producto de 40 - 45 °C, el enfriamiento se detuvo y el granulado fue descargado del lecho fluido.

15 Se realizaron 6 ensayos. Los ensayos 1-4 se establecieron en un diseño factorial 2<sup>2</sup>, en que el nivel de xilitol/povidona 30 y la tasa (líquido de granulación) eran las variables independientes. En el ensayo 5 se aumentó el nivel de xilitol y se redujo el nivel de povidona 30 en comparación con el diseño factorial. En el ensayo 6 se redujo el nivel de xilitol y se aumentó el nivel de povidona 30 en comparación con el diseño factorial.

Composición de los ensayos 1-6 en mg/comprimido

Material bruto	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4	Ensayo 5	Ensayo 6
Carbonato de calcio	1250,0	1250,0	1250,0	1250,0	1250,0	1250,0
Xilitol	133,5	133,5	170,5	170,5	170,5	83,5
Povidona 30	16,0	16,0	16,0	16,0	12,0	26,0
Sucralosa	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tiempo de pulverización [min]	41,4	25	55	31	30	23

25 Con el fin de determinar el grado de cobertura (revestimiento) de los cristales de carbonato de calcio por parte de los sólidos en el líquido de granulación, se realizaron mediciones en el granulado fabricado XPS (espectroscopía de fotoelectrones de rayos X) en los Ensayos 1, 2 y 4.

30 Los resultados que muestran que la superficie de los granulados está revestida se indican a continuación:

Porcentaje de la superficie de los gránulos revestida por:

Material	[porcentaje de cubrimiento]		
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 4
Carbonato de calcio (no revestido)	23,9	26,9	20,9
Povidona 30	48,6	44,1	45,4
Xilitol	26,0	28,0	32,2
Sucralosa	1,5	1,0	1,5

35 Se observa que incluso un largo tiempo de granulación, lo que debería resultar en una distribución más homogénea, no asegura una cobertura completa de los cristales de carbonato de calcio por parte del aglutinante (Povidona 30) y carga soluble en agua (xilitol).

La distribución del tamaño de partículas de los granulados se mide por difracción láser (Malvern) [µm]:

40



Nº total	D <sub>10</sub>	D <sub>50</sub>	D <sub>90</sub>
Ensayo 1	44	149	304
Ensayo 2	74	171	351
Ensayo 3	51	137	268
Ensayo 4	75	165	373
Ensayo 5	71	163	398
Ensayo 6	69	175	394

Densidad aparente de los granulados [g/ml]:

Ensayo Nº:	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4	Ensayo 5	Ensayo 6
Densidad aparente	0,79	0,82	0,80	0,85	0,86	--

5 Un análisis estadístico de los ensayos que son parte del diseño factorial muestra un efecto estadísticamente significativo para la velocidad de pulverización. Un aumento de la velocidad de pulverización resulta en un aumento en D<sub>50</sub> y D<sub>10</sub>.

10 El análisis también muestra un efecto estadístico significativo para bajas cantidades de xilitol que resultan en densidades a granel crecientes. Esto también es válido para la combinación de bajas cantidades de xilitol y altas tasas de pulverización.

### 15 Ejemplo 30

#### Fabricación de comprimidos que contienen carbonato de calcio

Se prepararon granulados finales mezclando granulado de sabor Durarome® y estearato de magnesio a los granulados obtenidos en el Ejemplo 29 y se añadieron excipientes extra-granulares.

	Ensayos 1 y 2	Ensayos 3 y 4	Ensayo 5	Ensayo 6
Granulado	1400 mg	1437 mg	1433 mg	1360 mg
Granulado de sabor	14 mg	14 mg	14 mg	14 mg
Estearato de magnesio	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
Peso del comprimido	1419 mg	1456 mg	1452 mg	1379 mg

Los comprimidos se fabricaron a partir de los granulados finales.

25 Los comprimidos se comprimieron en una estación 16 B3B (Manesty) utilizando punzones normales cóncavos de 14 mm y las siguientes fuerzas de compresión: 0,6 toneladas, 1,0 toneladas, 1,4 toneladas, 1,8 toneladas y 2,2 toneladas. Se obtuvieron perfiles para la resistencia a la compresión-fuerza de compresión; véase la Figura 8, así como el tiempo de desintegración, la porosidad del comprimido (fuerza de compresión de 1 tonelada).

Datos técnicos del comprimido (fuerza de compresión de 1 tonelada):

Ensayo Nº:	Tiempo de desintegración [s]	Porosidad del comprimido [%]
Ensayo 1	68	35,2
Ensayo 2	75	33,4
Ensayo 3	72	32,7
Ensayo 4	69	36,1
Ensayo 5	50	37,6
Ensayo 6	68	39,5

El análisis estadístico de los lotes 1-4 que entran en diseño factorial 2<sup>2</sup> no muestra efectos significativos, lo cual apunta hacia un proceso de formación de comprimidos muy robusto.

35 Esto también se ilustra por los datos técnicos del comprimido y los perfiles para la resistencia a la compresión-fuerza de compresión en la Figura 8.

Los Ensayos 5 y 6 no son parte del diseño factorial, pero desde un punto de vista práctico ni el tiempo de desintegración ni la porosidad del comprimido para estos dos ensayos se desvía significativamente de los resultados en el diseño.

- 5 De la Figura 8 se observa que el nivel de resistencia a la compresión del ensayo 6 es menor que las pendientes para el resto de los ensayos. Esto se debe probablemente a la menor cantidad de xilitol en esa formulación (véase el Ejemplo 29).

**Ejemplo 31**

10

**Ensayo de compuestos poliméricos alternativos**

Agar y Kollicoat IR en diferentes concentraciones se sometieron a ensayo de acuerdo con el siguiente diseño:

- 15 Composición del granulado (por lote):

	Agar bajo	Agar medio	Agar alto	Kollicoat bajo	Kollicoat medio	Kollicoat alto
Carbonato de calcio Scoralite 1B	4500 g	4500 g	4500 g	4500 g	4500 g	4500 g
Xilitol	408,6 g	408,6 g	408,6 g	408,6 g	408,6 g	408,6 g
Agar	42,84 g	70,56 g	100,8 g	-	-	-
Kollicoat IR	-	-	-	42,84 g	70,56 g	100,8 g
Agua	490,0 g	800,64 g	1280,60 g	528,56 g	541,11 g	773,1 g
Estearato de magnesio	25,2 g	25,2 g	25,2 g	25,2 g	25,2 g	25,2 g
Peso del comprimido	1382,4 mg	1390,1 mg	1398,5 mg	1382,4 mg	1390,1 mg	1398,5 mg

- 20 El carbonato de calcio se transfirió al recipiente de producto en un lecho fluido GPCG 3 (Glatt) con una configuración de pulverización superior y el xilitol y el compuesto polimérico se disolvieron en el agua. El carbonato de calcio se granuló utilizando los parámetros del proceso mencionados a continuación:

- 25
- Caudal de líquido de granulación: 120 g/min
  - Temperatura del aire de entrada a la granulación: 80 °C
  - Temperatura de secado de entrada: 80 °C
  - Secado a la temperatura de punto final: 45 °C
  - Enfriamiento a temperatura de punto final: 42 °C

- 30 Después del enfriamiento los granulados se hicieron pasar a través de un tamiz de 1400 µm para eliminar cualquier exceso de tamaño de partículas. Para obtener los granulados finales se mezcló estearato de magnesio. Los granulados se comprimieron en comprimidos utilizando punzones planos de filo biselado de 14 mm con una línea de bisección. Los resultados de los ensayos se pueden ver en la tabla de resultados.

**Resultados**

- 35 En general, se demostró que la resistencia a la compresión aumenta para aumentar la concentración polimérica como también era el caso para el tiempo de deslizamiento para los comprimidos colgantes. Como también se puede ver de la tabla de resultados, es necesario seleccionar cuidadosamente los parámetros de proceso y de formulación con el fin de obtener productos satisfactorios.

40

Polímero	Fuerza de compresión [kN]	Resistencia a la compresión [N]	Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante [s]	Tiempo de desintegración [s]
Agar (conc. baja)	33	32	37	111
	46	50	104	154
Agar (conc. media)	18	19	44	276
	34	34	69	120
	46	55	169	292
Agar (conc. alta)	22	24	83	213
	33	41	90	82
	46	64	229	271
Kollicoat IR (conc. baja)	11	25	125	1415
	23	52	578	1800
	37	80	600	1800
Kollicoat IR (conc. media)	9	39	105	682
	20	80	600	962
	32	109	600	673
Kollicoat IR (conc. alta)	10	53	600	1504
	20	103	600	1425
	27	126	600	1415

### Ejemplo 32

#### Ensayo de compuestos solubles alternativos

5 Ácido cítrico, glicina, cloruro de sodio y ascorbato de sodio se sometieron a ensayo de acuerdo con el siguiente diseño:

10 Composición del granulado (por lote):

	Ácido cítrico	Glicina	Cloruro de sodio	Ascorbato de sodio
Carbonato de calcio Scoralite 1B	4500 g	4270 g	4500 g	4500 g
Ácido cítrico monohidrato	439,9 g	-	-	-
Glicina	-	381,1 g	-	-
Cloruro de sodio	-	-	386,4 g	396,1 g
Ascorbato de sodio	-	-	-	-
Povidona 30	56,99 g	54,74 g	54,5 g	55,8 g
Agua	439,6 g	2042,3 g	1159,1 g	792,3

15 El carbonato de calcio se transfirió al recipiente de producto en un lecho fluido GPCG 3 (Glatt) con una configuración de pulverización superior y el compuesto soluble y Povidona 30 se disolvieron en el agua. El carbonato de calcio se granuló utilizando los parámetros de proceso mencionados a continuación:

Caudal de líquido de granulación: 120 g/min  
 Temperatura del aire de entrada a la granulación: 80 °C  
 Temperatura de secado de entrada: 80 °C  
 Secado a la temperatura de punto final: 45 °C

## ES 2 521 640 T3

Enfriamiento a temperatura de punto final: 42 °C

5 Después del enfriamiento los granulados se hicieron pasar a través de un tamiz de 1400 µm para eliminar cualquier exceso de tamaño de partículas. Los granulados finales se obtuvieron mezclando estearato de magnesio a los granulados tamizados.

Composición del granulado (por lote):

	Ácido cítrico	Glicina	Cloruro de sodio	Ascorbato de sodio
Granulado	3000 g	3000 g	3000 g	3000 g
Estearato de magnesio	15,1 g	15,1 g	15,1 g	15,1 g
Peso del comprimido	1386,5 mg	1386,5 mg	1386,5 mg	1386,5 mg

10 De la tabla de resultados se puede ver que el uso de un compuesto soluble en combinación con polímero resulta en comprimidos que tienen propiedades de fusión.

Resultados

15

Compuesto soluble	Fuerza de compresión [kN]	Resistencia a la compresión [N]	Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante [s]	Tiempo de desintegración [s]
Ácido cítrico	10,0	21	30	46
	24,6	81	111	122
	34,4	113	195	181
Glicina	10,0	18	26	81
	20,4	39	49	105
	30,5	57	94	120
Cloruro de sodio	10,2	17	60	1086
	19,6	48	138	1200
	38,7	87	300	1627
Ascorbato de sodio	17,2	44	60	467
	25,9	68	140	444
	38,8	96	170	666

20 Con el fin de lograr productos satisfactorios, es necesario seleccionar cuidadosamente los parámetros del proceso y de la formulación. Mediante la combinación de los parámetros de la formulación de los Ejemplos 31 y 32 también será posible obtener productos satisfactorios, con la condición de que se seleccionen parámetros del proceso adecuados.

### Ejemplo 33

25 **Granulación en húmedo en un sistema flexomix de Schugi**

#### 33A. Diseño

30 Las composiciones a ensayar en este experimento son las siguientes

## ES 2 521 640 T3

<b>Materiales brutos</b>	<b>Cantidades en porcentaje</b>
Carbonato de calcio	50 – 95
Sustancia soluble en agua	3 – 40
Sustancia polimérica con propiedades de unión	0,5 – 5
Sabor	0,1 – 5
Polvo de vitamina D <sub>3</sub>	0 – 5,5
Estearato de magnesio	0,2 -2

El carbonato de calcio se mezcla con una parte de la carga soluble y se hace pasar a través del sistema Flexomix a una velocidad entre 100 kg/h 5000 kg/h.

5 La mezcla se humedece con una disolución/suspensión del resto de la sustancia soluble en agua y la sustancia polimérica con propiedades de unión; mediante el uso de boquillas de pulverización a una tasa de 4 kg/h a 700 kg/h. Las rpm de las paletas de mezcla se establecen entre 1000 y 4500.

10 La masa de polvo granulado se transfiere a un secador de lecho fluido continuo en donde se seca hasta un contenido de agua por debajo de 1,0%.

El granulado seco se hace pasar a través de un tamiz de 1,5 mm y se mezcla con los restantes excipientes para dar el granulado final.

15 El granulado final se comprime en comprimidos masticables.

*33B. Granulación en un Flexomix de Schugi, ensayo de cantidad de compuesto soluble, polímero y variables de Schugi*

20 Fabricación de granulados:

Un polvo de carbonato de calcio se transfirió a una tolva. Se preparó un líquido de granulación que consistía en agua y excipientes, véase la tabla de diseño para la composición, en un recipiente con camisa.

25 La granulación se realizó en un Flexomix de Schugi FX-160 con un tamaño de lote de aproximadamente 30 kg y una posición de las cuchillas de +2. La velocidad de rotación del árbol del mezclador se varió entre 3500 rpm y 4500 rpm. La alimentación del polvo se controló mediante el uso de un pre-alimentador K-Tron T-65 con agitador y un alimentador K-Tron peso constante WF300. El líquido de granulación se añadió al polvo mediante atomización por dos boquillas.

El granulado húmedo se transfirió a un secador de lecho fluido horizontal y se secó a una temperatura de producto final especificada.

35 Diseño:

Experimento	(1)	(2)	(3)		(4)	(5)	(6)
Comentario						Réplica	Réplica
						4	4
Mezcla de polvos:							
Carbonato de calcio	100	100	100		100	100	100
%	-	-	-		-	-	-
% de xilitol	-	-	-		-	-	-
% de sorbitol	-	-	-		-	-	-
PVP al 30%							
Granulado líquido	39,98	38,38	38,38		38,38	38,38	38,38
(agua)	53,44	57,02	57,02		57,02	57,02	57,02
% de xilitol	6,38	4,39	4,39		4,39	4,39	4,39
% de PVP al 30%	0,20	0,22	0,22		0,22	0,22	0,22
% de sucralosa							
Schugi rpm	3500	3500	4000		4000	4000	4000

Flujo del polvo [kg/h]	500	500	500		500	500	500
Flujo de líquido de granulación [kg/h]	85	92	78		92	92	92
Temperatura del aire de entrada [°C]	90	90	90		90	90	90
Temperatura final del producto [°C]	50-55	50-55	50-55		50-55	50-55	50-55

Los granulados se mezclaron con un granulado de sabor y 0,50 por ciento de estearato de magnesio mediante el uso de un mezclador de volteo Erweka a 27 rpm durante 5 minutos, tamaño del lote de aproximadamente 5 kg.

- 5 Los comprimidos se fabricaron mediante el uso de una prensa rotatoria instrumentada Korsch PH106 y punzones planos y redondos, de bordes biselados, de 14 mm. El objetivo de la masa de comprimido se ajustó para dar una cantidad de 1250 mg de carbonato de calcio por comprimido. La fuerza de compresión se ajustó para resistencias a la compresión de aproximadamente 40 N, 70 N y 100 N para cada uno de los granulados con el fin de lograr un perfil de resistencia a la compresión/fuerza a la compresión.

10

Composición de comprimidos

Composición	Experimento (1)	Experimento (2)	Experimento (3)	Experimento (4)	Experimento (5)	Experimento (6)
Carbonato de calcio	1250	1250	1250	1250	1250	1250
Xilitol	113,55	131,14	111,18	131,14	131,14	131,14
PVP	13,56	10,09	8,55	10,09	10,09	10,09
Sucralosa	0,428	0,504	0,43	0,504	0,504	0,504
Sabor de Duramone	14	14	14	14	14	14
Estearato de magnesio	7	7	7	7	7	7

15

Los comprimidos se caracterizan por una resistencia a la compresión, desintegración, tiempo de deslizamiento del comprimido colgante.

20

El impacto sobre la resistencia a la compresión del diseño arriba descrito se muestra en la figura 9, el tiempo de deslizamiento de un comprimido colgante en la Figura 10 y el tiempo de desintegración en la figura 11. La robustez de las formulaciones se ilustra mediante la comparación de las replicaciones (ensayos 4-6) con variación, ensayos 1-3, en la cantidad de xilitol y PVP (composiciones de comprimidos) y el caudal de líquido y las rpm (diseño real).

25

La falta de las principales diferencias en la resistencia a la compresión, el tiempo de deslizamiento y el tiempo de desintegración entre los ensayos 1-6 subraya la robustez de comprimidos basados en la tecnología Schugi-Flex-O-Mix.

### 33C. Granulación en un Flexomix de Schugi, omitiendo polímero en la formulación

30

Se llevó a cabo la fabricación y caracterización de comprimidos tal como se describe en el ejemplo 33C con el diseño de ensayo y la composición siguientes:

Experimento	(8)
Mezcla de polvos	
% de carbonato de calcio	100
% de xilitol	-
% de sorbitol	-
PVP al 30%	-
Líquido de granulación	39,91
(agua)	59,87
% de xilitol	-
PVP al 30%	0,22

% de sucralosa	-
% de sorbitol	-
Schugi rpm	4000
Flujo de polvo [kg/h]	500
Flujo de líquido de granulación [kg/h]	87
Temperatura del aire de entrada [°C]	90
Temperatura final del producto [°C]	50-55

Composición de comprimidos

Composición	Experimento (8)
Carbonato de calcio	1250
Xilitol	130,22
PVP	-
Sucralosa	0,47
Sabor de Duramone	14
Estearato de magnesio	5

- 5 El experimento de compresión demostró que no era posible obtener comprimidos de calidad aceptable debido al rematado o a que los comprimidos son demasiado blandos.

#### Ejemplo 34

#### 10 Ilustración de superficies revestidas y no revestidas de un compuesto con contenido en calcio, granulado utilizando xilitol como el compuesto soluble y PVP 30 como el polímero en el líquido de granulación

15 Los granulados fabricados de acuerdo con el ejemplo 29 se sometieron a ensayo mediante XPS, véase el ejemplo 29 para obtener resultados. Se registra que entre 20,9% y 26,9% de las superficies visibles del compuesto con contenido en calcio en los granulados no están revestidos por los constituyentes de materia seca del líquido de granulación. Se utilizó ESEM (microscopía electrónica de barrido ambiental) para investigar la aparición de estas superficies no revestidas.

20 En la figura 12a-12c las flechas que designan A están apuntando a zonas de superficie no revestida del compuesto con contenido en calcio. Estas zonas se caracterizan a menudo por bordes afilados o zonas planas más bien grandes o dibujos a modo de líneas rectas en la superficie. Las flechas que designan B están apuntando hacia zonas revestidas. Estas zonas se caracterizan por superficies redondeadas o dibujos ondulados o zonas irregulares.

25 A la vista de los resultados del Ejemplo 29, estos resultados demuestran que no es necesario tener un revestimiento o cobertura de 100% del compuesto con contenido en Ca con los ingredientes en la composición de revestimiento o el líquido de granulación.

30 En los siguientes ejemplos se describen investigaciones adicionalmente planificadas.

#### Ejemplo 35

#### Granulación en húmedo en una extrusora de doble husillo

35 Las composiciones a ensayar en este experimento son como sigue

Materiales brutos	Cantidades en porcentaje
Carbonato de calcio	50 – 95
Sustancia soluble en agua	3 – 40
Sustancia polimérica con propiedades de unión	0,5 – 5
Sabor	0,1 – 5
Polvo de vitamina D <sub>3</sub>	0,1 – 5,5
Estearato de magnesio	0,2 -2

40

## ES 2 521 640 T3

El carbonato de calcio se mezcla con una parte de la sustancia soluble en agua y se transfiere a la sección de salida de una extrusora de doble husillo Leistritz MIC 27GL/28D, 8,4 kW.

- 5 La mezcla se humedece añadiendo a la extrusora una disolución/suspensión del resto de la sustancia soluble en agua y la sustancia polimérica con propiedades de unión.

La alimentación de polvo se ajusta a 100 g/min y la velocidad del husillo a 100 rpm  
No se requiere ninguna placa de matriz.

- 10 La masa de polvo granulado se transfiere a un secador de lecho fluido en donde se seca hasta un contenido de agua por debajo de 1,0%.

- 15 El granulado secado se hace pasar a través de un tamiz de 1,5 mm y se mezcla con los restantes excipientes para dar el granulado final.

El granulado final se comprime en comprimidos masticables.

### Ejemplo 36

20

#### Granulación por fusión caliente en una extrusora de doble husillo

Las composiciones a ensayar en este experimento son como sigue

Materiales brutos	Cantidades en porcentaje
Carbonato de calcio	50 – 95
Sustancia soluble en agua	3 – 40
Sustancia polimérica con propiedades de unión	0,5 – 5
Sabor	0,1 – 5
Polvo de vitamina D <sub>3</sub>	0,1 – 5,5
Estearato de magnesio	0,2 -2

25

Una mezcla de la sustancia soluble en agua y la sustancia polimérica con propiedades de unión se transfiere a la sección de salida de una extrusora de doble husillo Leistritz MIC 27GL/28D, 8,4 kW con un perfil de temperaturas ajustado a lo siguiente:

Perfil de temperaturas, segmentos; °C						
comienzo	2	3	4	5	6	final
60	120	120	120	120	120	100

30

La alimentación de polvo se ajusta para adaptarse a la formulación real y la velocidad del husillo se fija en 100 rpm.

El carbonato de calcio se transfiere a la extrusora de doble husillo en la sección 3

- 35 La alimentación de polvo se ajusta a 100 g/min

No se utiliza placa de matriz alguna.

- 40 La masa de polvo granulado se enfría y después de ello el granulado se hace pasar a través de un tamiz de 1,5 mm y se mezcla con los restantes excipientes para dar el granulado final. El granulado final se comprime en comprimidos masticables.

### Ejemplo 37

- 45 **Granulación por fusión caliente en una extrusora de doble husillo**

Las composiciones a ensayar en este experimento son como sigue



<b>Materiales brutos</b>	Cantidades en porcentaje
Carbonato de calcio	50 – 95
Sustancia soluble en agua	3 – 40
Sustancia polimérica con propiedades de unión	0,5 – 5
Sabor	0,1 – 5
Polvo de vitamina D <sub>3</sub>	0,1 – 5,5
Estearato de magnesio	0,2 -2

Una mezcla de la carga soluble, el polímero de unión y carbonato de calcio se transfiere a la sección de salida de una extrusora de doble husillo Leistritz MIC 27GL/28D, 8,4 kW con un perfil de temperaturas ajustado a lo siguiente:

5

Perfil de temperaturas, segmentos; °C						
Comienzo	2	3	4	5	6	final
60	120	120	120	120	120	100

La alimentación de polvo se ajusta para adaptarse a la formulación real y la velocidad del husillo se fija en 100 rpm. No se requiere placa de matriz alguna.

10 La masa de polvo granulado se enfría y después de ello el granulado se hace pasar a través de un tamiz de 1,5 mm y se mezcla con los restantes excipientes para dar el granulado final.

El granulado final se comprime en comprimidos masticables.

### 15 **Ejemplo 38**

#### **Granulación por fusión caliente en una extrusora de doble husillo**

Las composiciones a ensayar en este experimento son como sigue

20

<b>Materiales brutos</b>	Cantidades en porcentaje
Carbonato de calcio	50 – 95
Sustancia soluble en agua	3 – 40
Sustancia polimérica con propiedades de unión	0,5 – 5
Sabor	0,1 – 5
Polvo de vitamina D <sub>3</sub>	0,1 – 5,5
Estearato de magnesio	0,2 -2

Una mezcla de la sustancia soluble en agua y la sustancia polimérica con propiedades de unión se humedece con agua y luego se transfiere a la sección de salida de una extrusora de doble husillo Leistritz MIC 27GL/28D, 8,4 kW con un perfil de temperaturas ajustado a lo siguiente:

25

Perfil de temperaturas, segmentos; °C						
Comienzo	2	3	4	5	6	final
60	120	120	120	120	120	100

La alimentación de polvo se ajusta para adaptarse a la formulación real y la velocidad del husillo se fija en 100 rpm.

30

El carbonato de calcio se transfiere a la extrusora de doble husillo en la sección 3

La alimentación de polvo se ajusta a 100 g/min

No se utiliza placa de matriz alguna.

35 La masa de polvo granulado se enfría y después de ello el granulado se hace pasar a través de un tamiz de 1,5 mm y se mezcla con los restantes excipientes para dar el granulado final.

El granulado final se comprime en comprimidos masticables.

**Ejemplo 39**

**Granulación por fusión caliente en una extrusora de doble husillo**

5 Las composiciones a ensayar en este experimento son como sigue

<b>Materiales brutos</b>	<b>Cantidades en porcentaje</b>
Carbonato de calcio	50 – 95
Sustancia soluble en agua	3 – 40
Sustancia polimérica con propiedades de unión	0,5 – 5
Sabor	0,1 – 5
Polvo de vitamina D <sub>3</sub>	0,1 – 5,5
Estearato de magnesio	0,2 -2

10 Una mezcla de la sustancia soluble en agua y la sustancia polimérica con propiedades de unión humedecida con agua se mezcla con carbonato de calcio y luego se transfiere a la sección de salida de una extrusora de doble husillo Leistritz MIC 27GL/28D, 8,4 kW con un perfil de temperaturas ajustado a lo siguiente:

Perfil de temperaturas, segmentos; °C						
Comienzo	2	3	4	5	6	final
60	120	120	120	120	120	100

15 La alimentación de polvo se ajusta para adaptarse a la formulación real y la velocidad del husillo se fija en 100 rpm.

No se requiere placa de matriz alguna.

20 La masa de polvo granulado se enfría y después de ello el granulado se hace pasar a través de un tamiz de 1,5 mm y se mezcla con los restantes excipientes para dar el granulado final. El granulado final se comprime en comprimidos masticables.

**Ejemplo 40**

**Granulación en un secador de pulverización**

25 Las composiciones a ensayar en este experimento son como sigue

<b>Materiales brutos</b>	<b>Cantidades en porcentaje</b>
Carbonato de calcio	50 – 95
Sustancia soluble en agua	3 – 40
Sustancia polimérica con propiedades de unión	0,5 – 5
Sabor	0,1 – 5
Polvo de vitamina D <sub>3</sub>	0,1 – 5,5
Estearato de magnesio	0,2 -2

30 La sustancia soluble en agua se disuelve en un disolvente, la sustancia polimérica con propiedades de unión se disuelve/dispersa en la disolución y, finalmente, el carbonato de calcio se dispersa en la disolución/dispersión, el contenido final de sólidos en la suspensión es de 10% a 90%. La pulverización se lleva a cabo utilizando una boquilla introducida en una corriente de aire seco que tiene una temperatura entre 120 °C y 300 °C.

35 El granulado resultante se seca opcionalmente mediante el uso de un lecho fluido a un contenido de agua por debajo de 1,0%.

40 El granulado seco se hace pasar a través de un tamiz de 1,5 mm y se mezcla con los restantes excipientes para dar el granulado final.

El granulado final se comprime en comprimidos masticables.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para la preparación de un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, en donde el compuesto con contenido en calcio está en forma de partículas y/o cristales, comprendiendo el método aplicar una composición de revestimiento que comprende
- i) un azúcar-alcohol, y
  - ii) una povidona o copovidona, o mezclas de las mismas,
- 10 a un compuesto con contenido en calcio, y el azúcar-alcohol y la povidona o copovidona se dispersa o disuelve en un disolvente.
- 15 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente es un disolvente acuoso o un disolvente orgánico.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente es un disolvente acuoso.
- 20 4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la povidona o copovidona tiene propiedades de unión.
5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la povidona o copovidona es soluble en agua.
- 25 6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el azúcar-alcohol se selecciona del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, lactitol, eritritol, inositol, isomalt, isomaltulosa y mezclas de los mismos.
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el azúcar-alcohol es xilitol.
- 30 8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la povidona se selecciona de K-90, K-30, K-25, K-17 y K-12, y sus mezclas.
- 35 9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto con contenido en calcio se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, incluidos fosfato tricálcico, gluconato de calcio, bisglicino de calcio, citrato-maleato de calcio, hidroxiapatito incluidos solvatos de los mismos, y mezclas de los mismos.
- 40 10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto con contenido en calcio es carbonato de calcio.
- 45 11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición de granulación se aplica mediante el uso de lecho fluido.
12. Un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, en donde el compuesto con contenido en calcio está en forma de partículas y/o cristales que están provistos, al menos en parte, de un revestimiento de película soluble en agua que comprende i) un azúcar-alcohol, y ii) una povidona o copovidona, o mezclas de las mismas,
- 50 13. Un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, de acuerdo con la reivindicación 12, en el que al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 99% o 100% de la superficie específica del compuesto con contenido en calcio está cubierta con el revestimiento de película.
- 55 14. Una composición, que comprende un compuesto con contenido en calcio, al menos parcialmente revestido con una película, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 12-13 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Figura 1A



Figura 1B

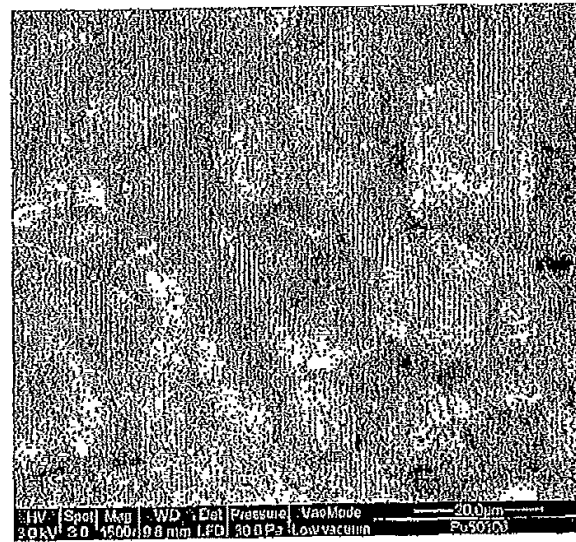
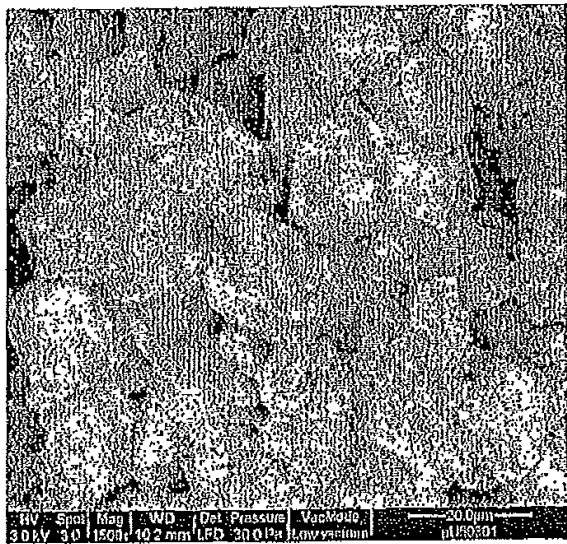
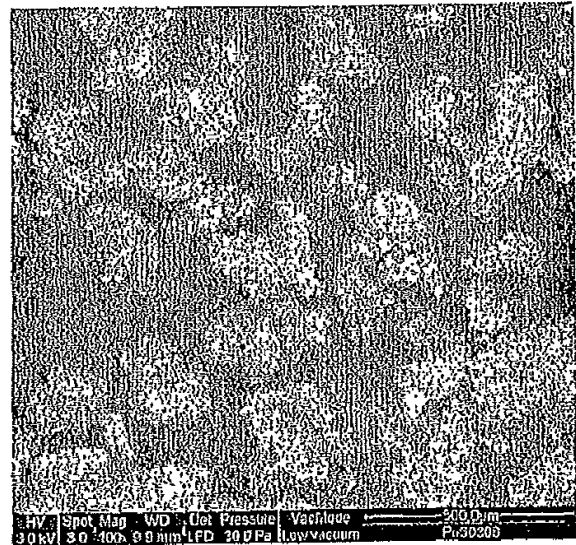
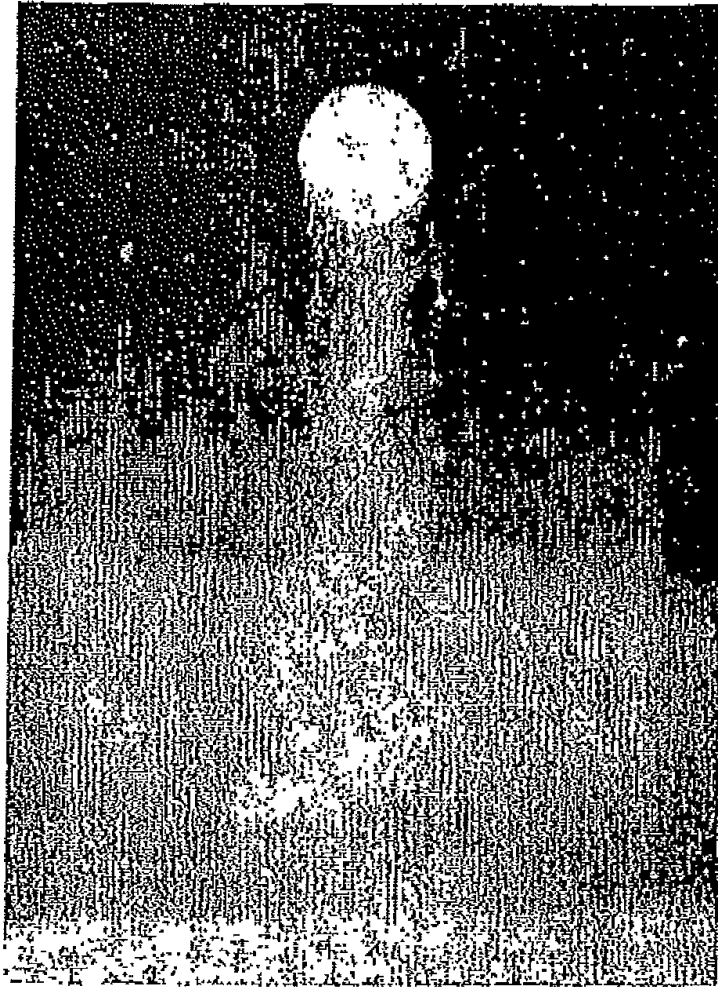


Fig. 1



**Fig. 2**

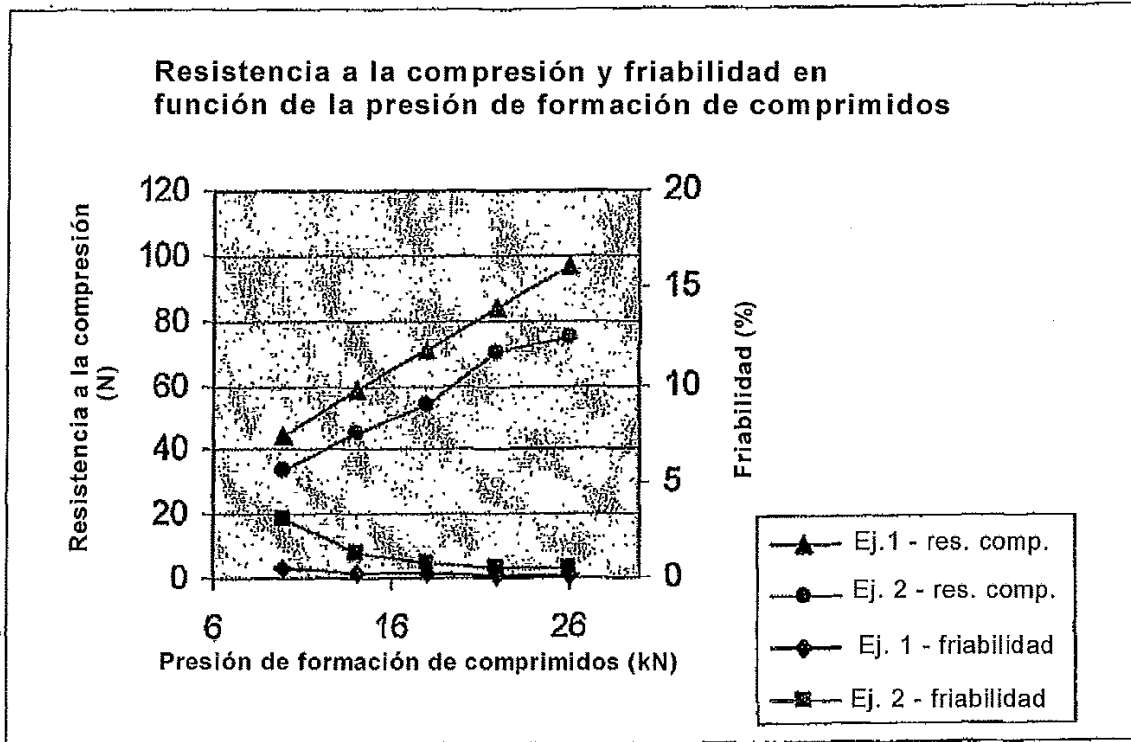


Fig. 3

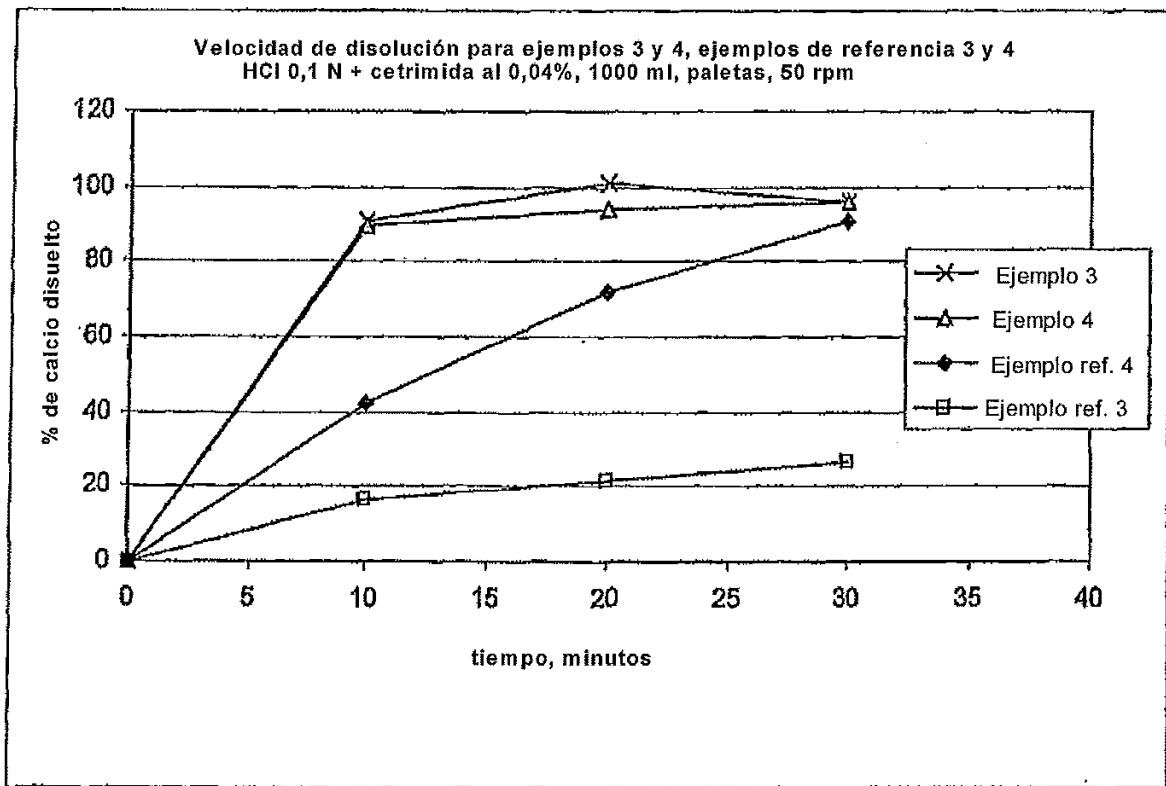


Fig. 4

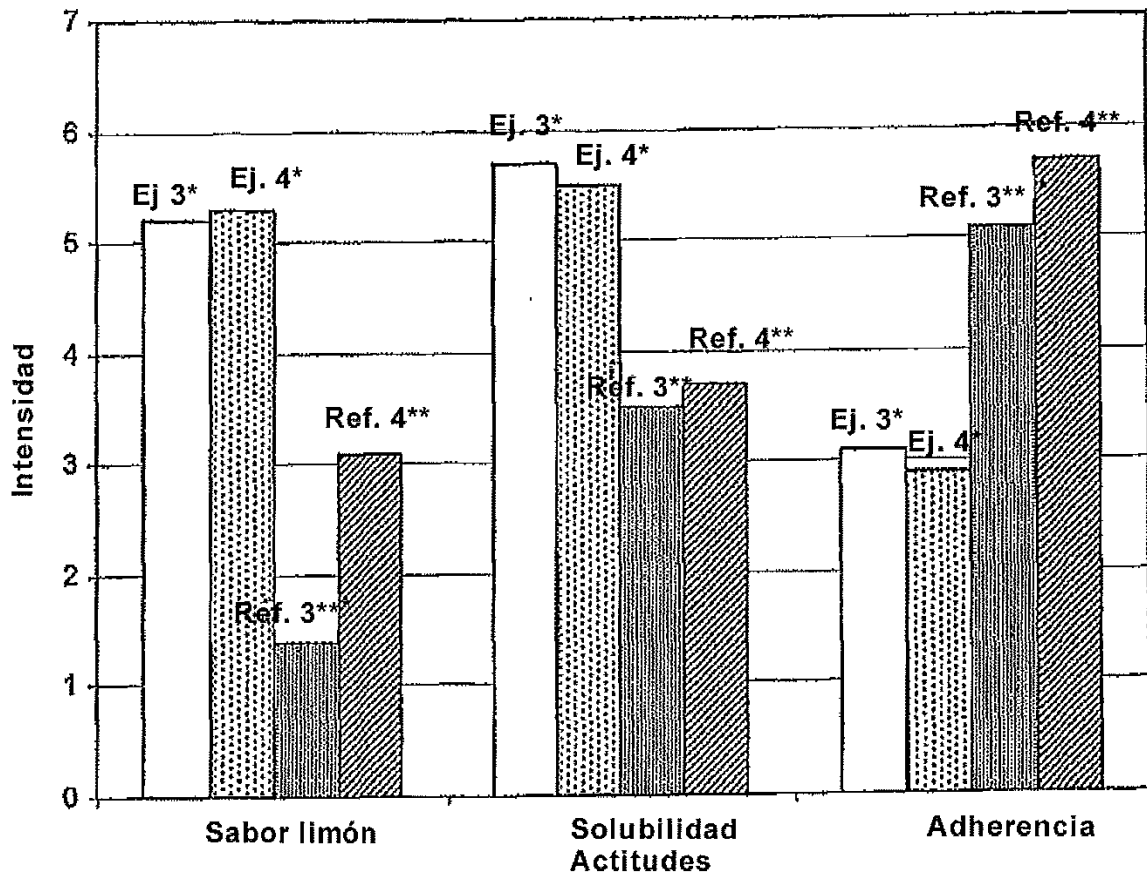
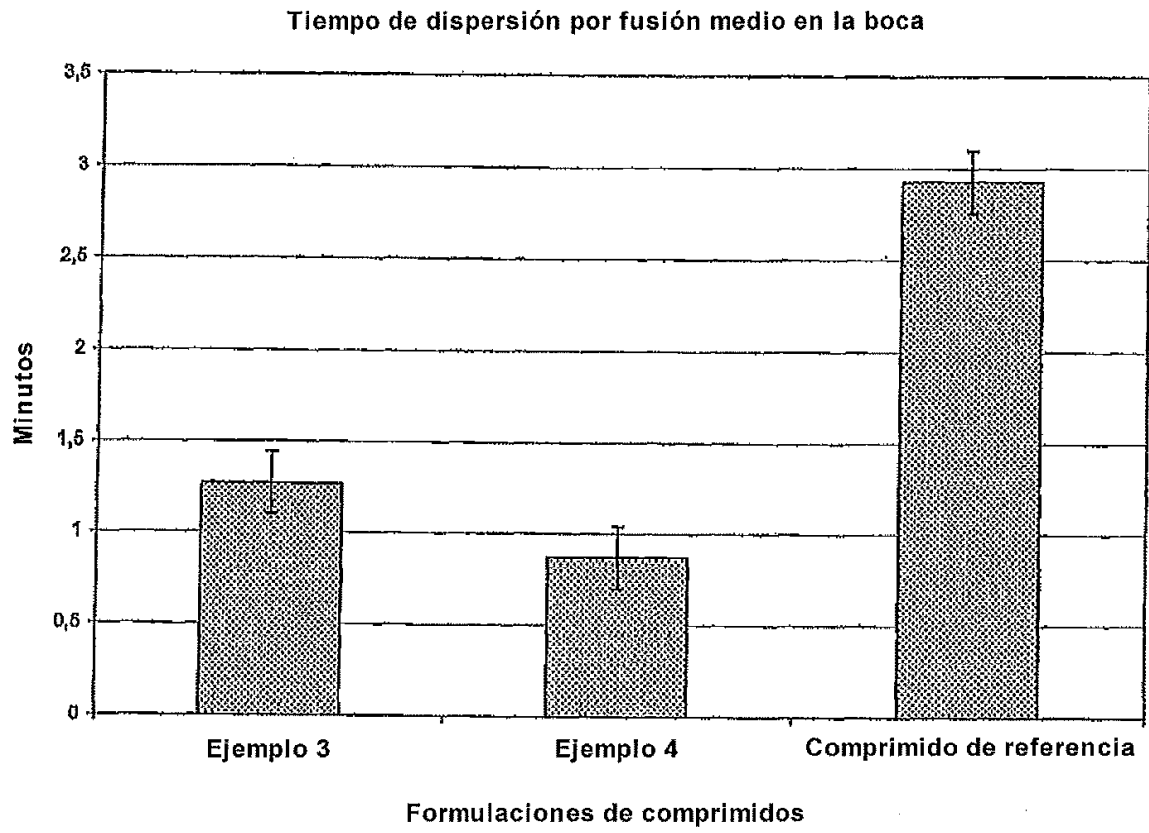


Fig. 5





**Fig. 6**

Figura 7A



Figura 7B



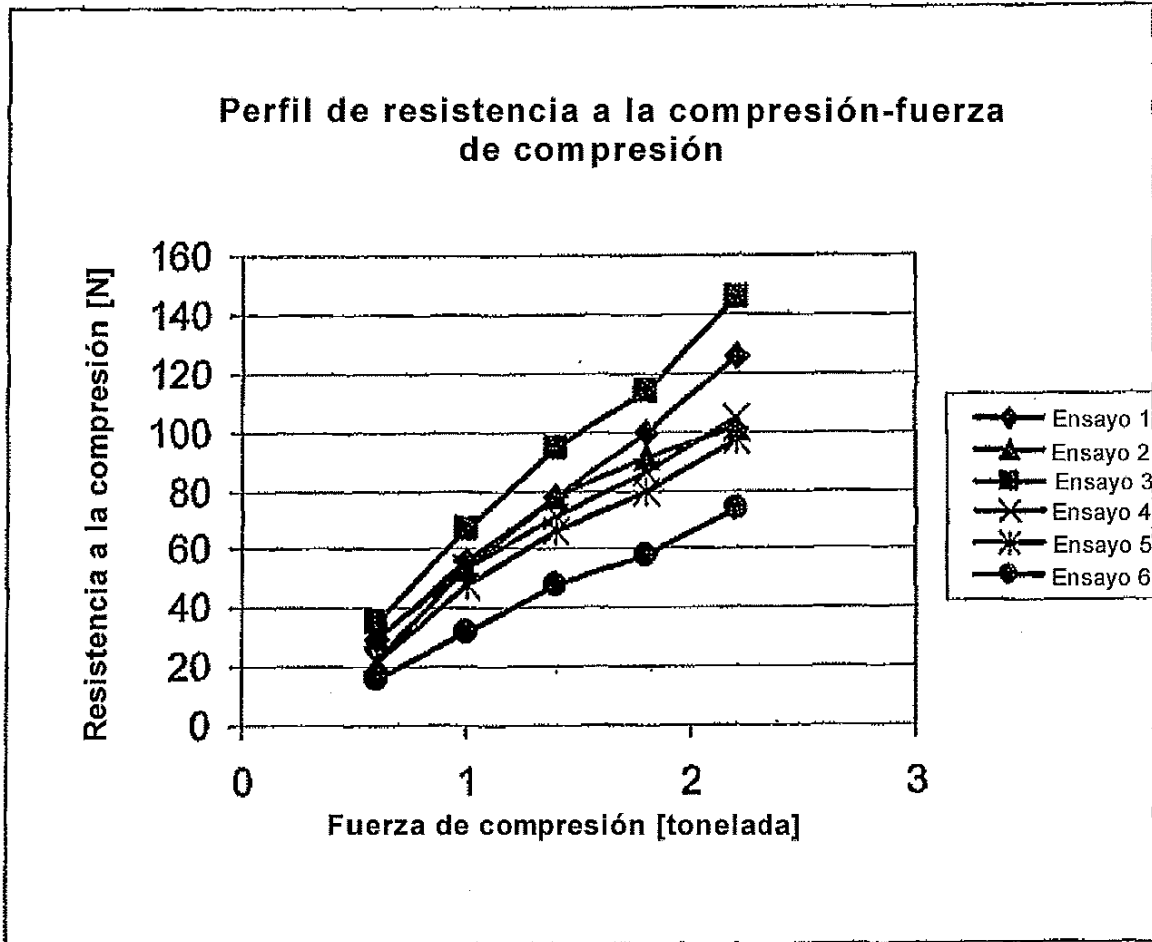


Fig. 8

Resistencia a la compresión frente a fuerza de compresión

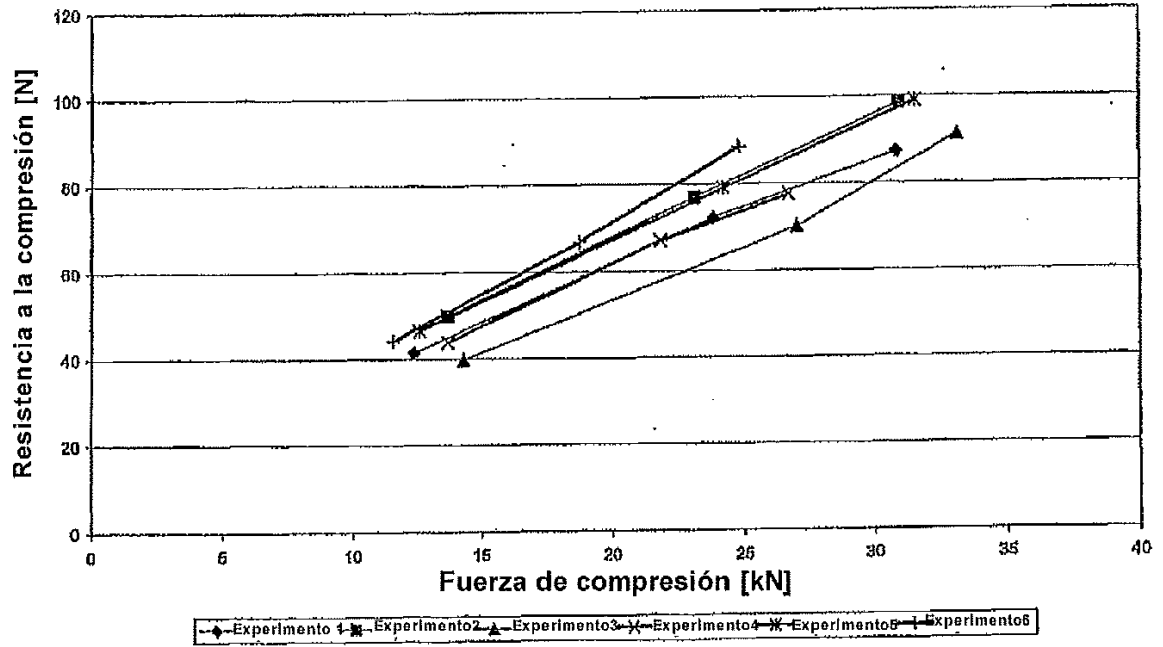


Fig. 9

Tiempo de deslizamiento del comprimido colgante frente a fuerza de compresión

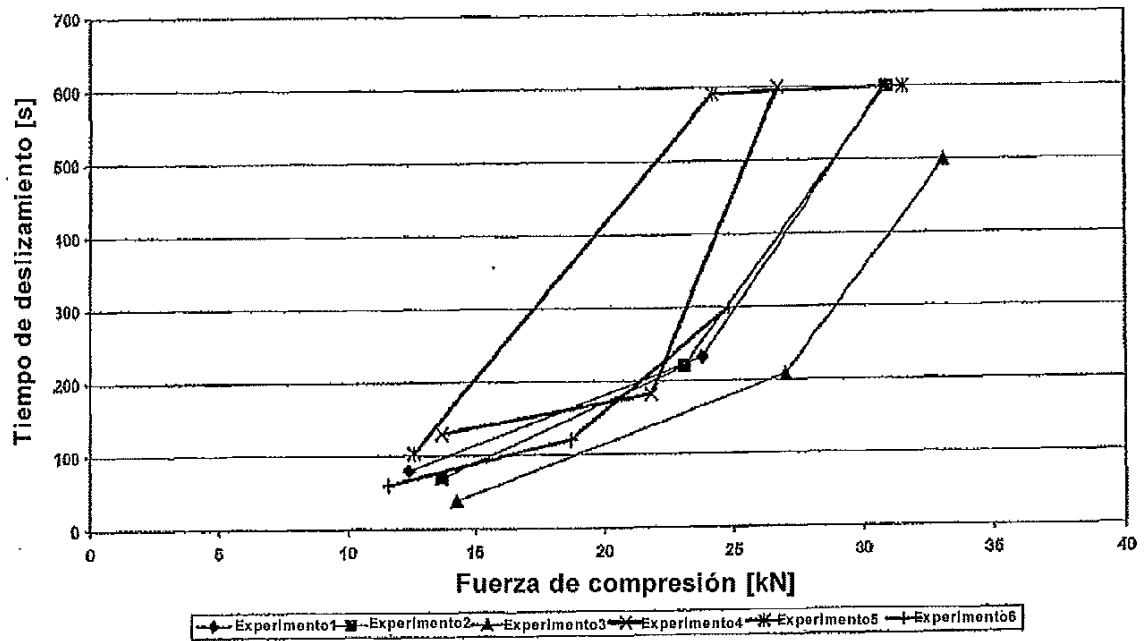


Fig. 10

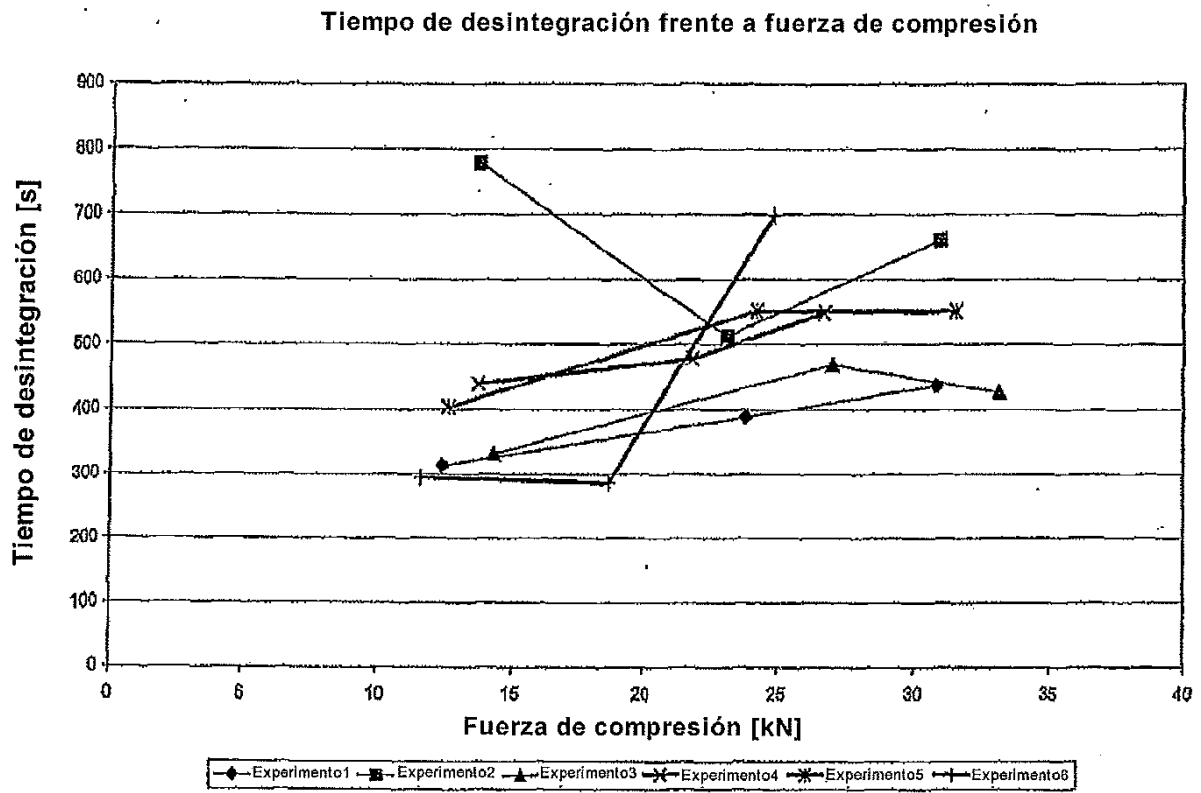


Fig. 11

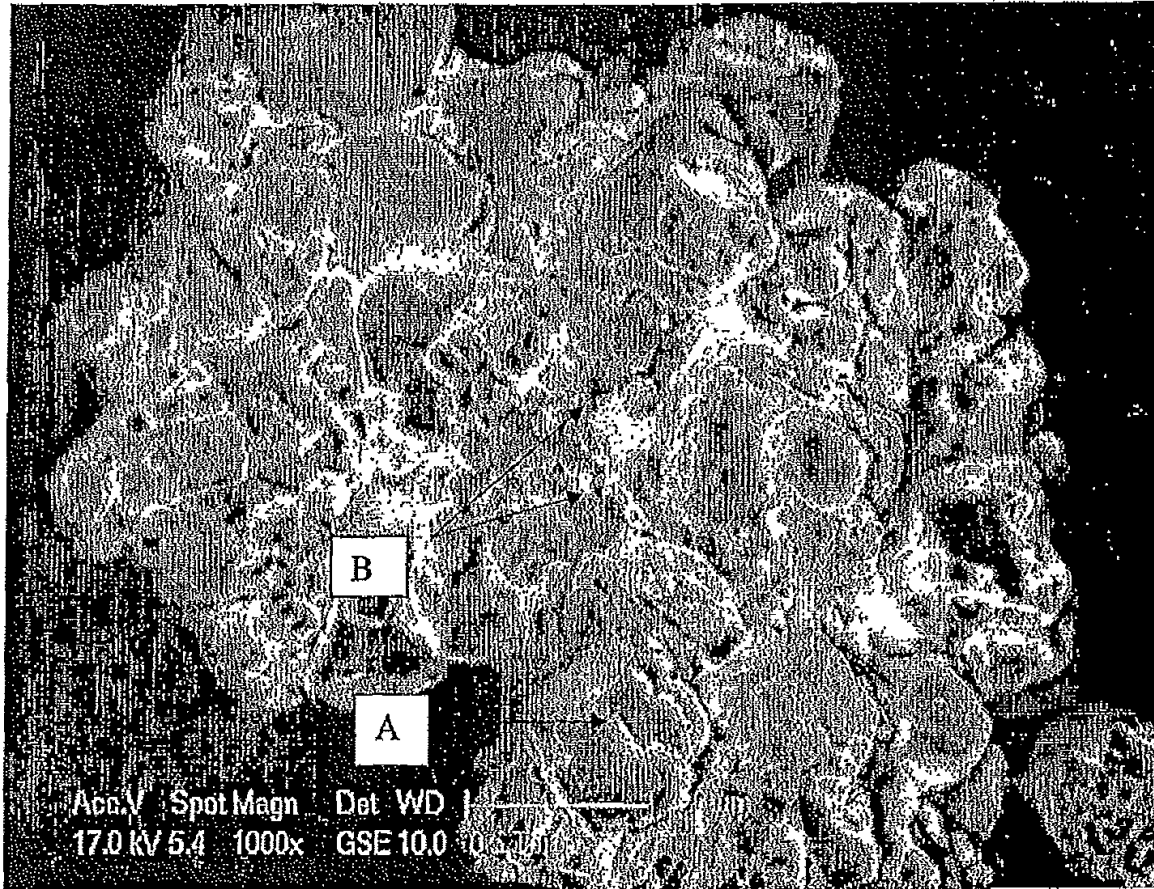


Fig. 12A

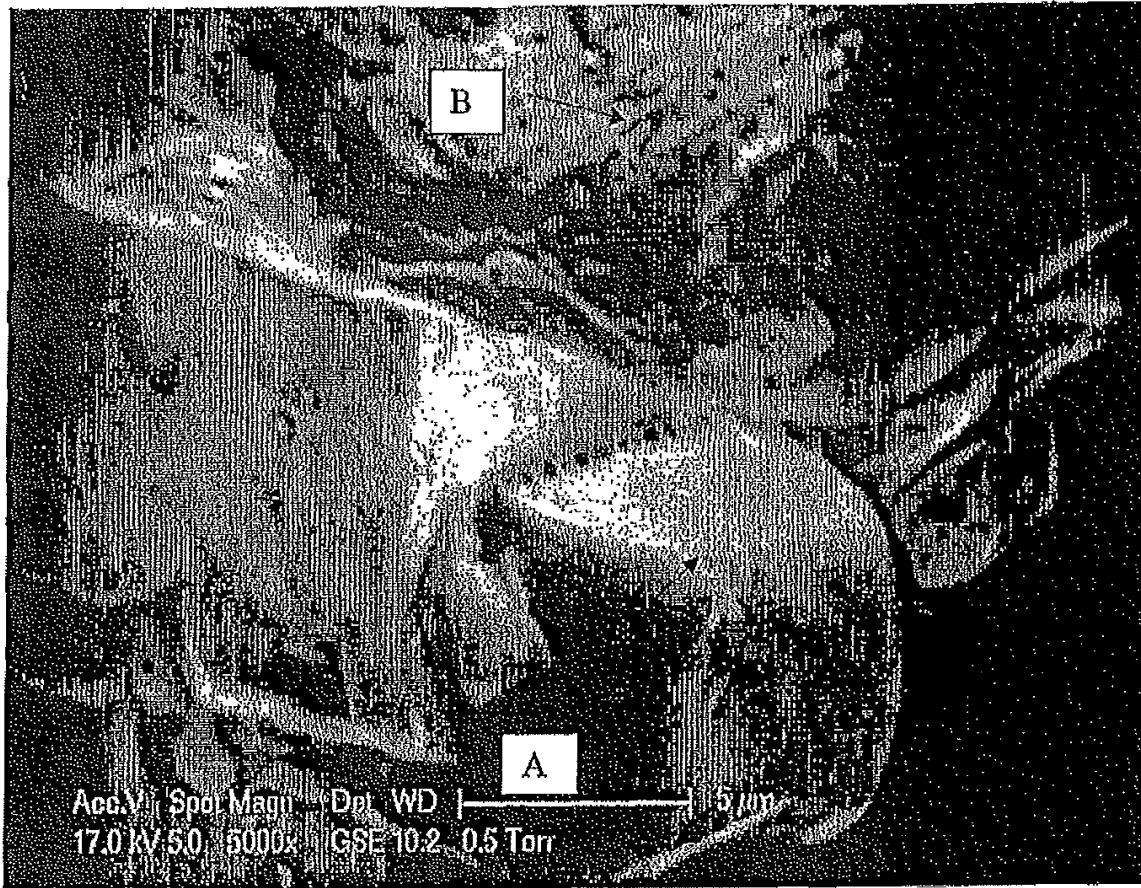


Fig. 12B



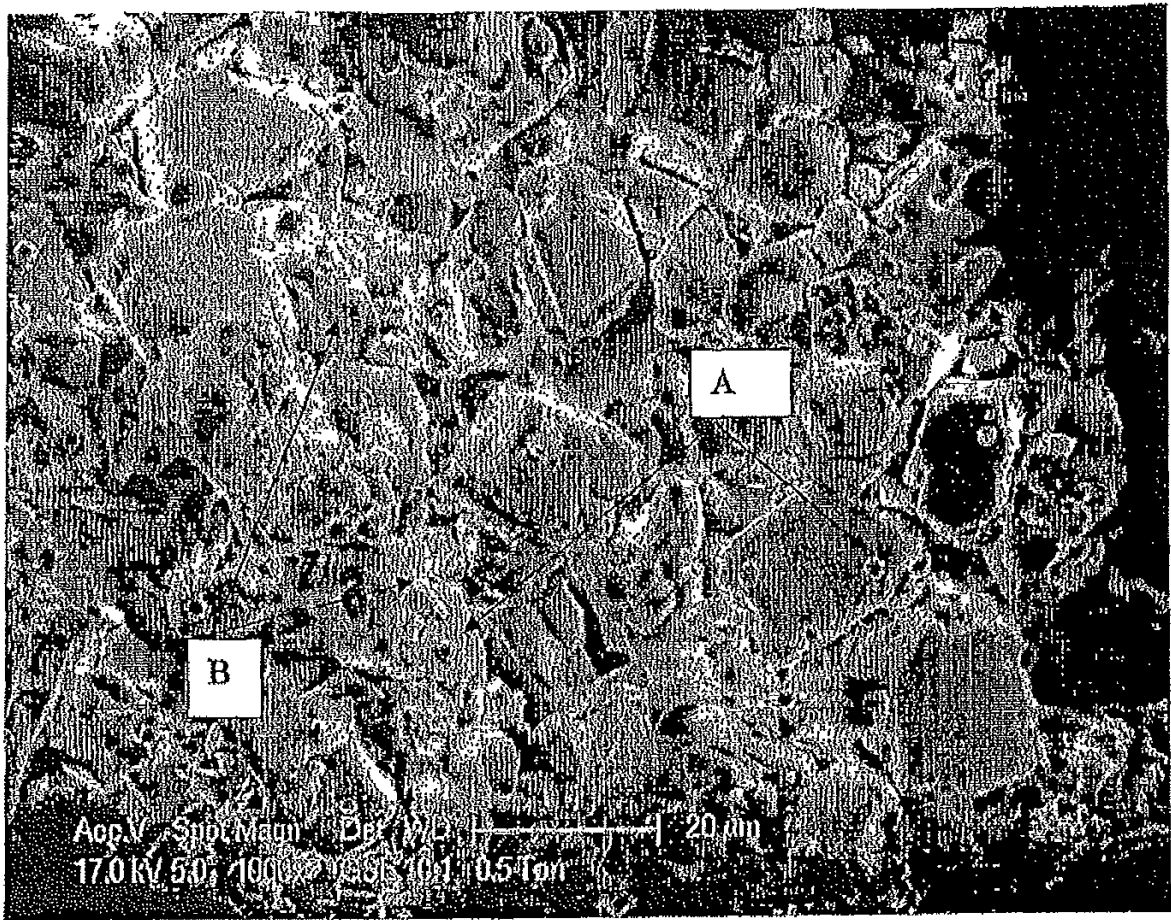


Fig. 12C