

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 148**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2005 E 05744248 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 1753403**

54 Título: **Material en forma de partículas que comprende un compuesto que contiene calcio y un alcohol de azúcar**

30 Prioridad:

24.05.2004 DK 200400813

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

21.11.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA NYCOMED AS (100.0%)
Drammensveien 852
1385 Asker , NO**

72 Inventor/es:

**MATHIESEN, JACOB;
NIELSEN, CARSTEN MARTINI;
OLSEN, PEDER MOHR y
BERTELSEN, POUL, EGON**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 523 148 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

Material en forma de partículas que comprende un compuesto que contiene calcio y un alcohol de azúcar.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un material en forma de partículas y una forma farmacéutica sólida, en particular comprimidos que comprenden un compuesto que contiene calcio conformado regularmente, tal como una sal de calcio, como una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa y un alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tal como, por ej., sorbitol y/o isomalt que presenta una microestructura como se demuestra por SEM. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación del material en forma de partículas y forma farmacéutica sólida. El procedimiento implica aglomeración del compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar
10 farmacéuticamente aceptable mediante compactación con rodillo. El material en forma de partículas obtenido por compactación con rodillo es adecuado para uso en el tratamiento adicional del material en forma de partículas en, por ej., comprimidos tales como comprimidos masticables.

La presente invención se basa en los hallazgos de que el resultado de un procedimiento de aglomeración por el que se aglomera un compuesto que contiene calcio depende de la conformación particular del compuesto que contiene calcio y la microestructura del material usado como un aglutinante en el procedimiento de aglomeración.
15

Antecedentes

El calcio es esencial para una serie de funciones clave en el cuerpo, tanto como calcio ionizado como un complejo de calcio (Campell AK. Clin Sci 1.987; 72: 1-10). El comportamiento y el crecimiento celular son regulados por el calcio. Conjuntamente con la troponina, el calcio controla la contracción y relajación muscular (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1.980; 207: 259-86).
20

Los canales seleccionados de calcio son una característica universal de la membrana celular y la actividad eléctrica de tejido nervioso y la descarga de gránulos neurosecretorios son una función del equilibrio entre niveles de calcio intracelulares y extracelulares (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1.984; 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, 1.988: 171-26). Debido a que el hueso contiene más del 99% del calcio corporal total, el calcio del esqueleto también sirve como el principal depósito de calcio a largo plazo.
25

Las sales de calcio tales como, por ej., carbonato de calcio se usan como una fuente de calcio especialmente para pacientes que padecen o tienen riesgo de osteoporosis. Por otra parte, se usa carbonato de calcio como un agente de neutralización de ácido en comprimidos antiácido.
30

Además, el calcio puede presentar acciones anticáncer en el colon. Diversos estudios preliminares han demostrado que las dietas ricas en calcio o ingestión de aporte complementario de calcio están asociadas a cáncer colorrectal reducido. Hay pruebas crecientes de que el calcio junto con ácido acetilsalicílico (AAS) y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (los AINE) reducen el riesgo de cáncer colorrectal.
35

Recientes estudios de investigación sugieren que el calcio podía aliviar el síndrome premenstrual (SPM). Algunos investigadores creen que las interrupciones en la regulación del calcio son un factor subyacente en el desarrollo de síntomas de SPM. En un estudio, se siguió a la mitad de las mujeres de un grupo de 466 personas de mujeres premenopáusicas en los EE.UU., durante tres ciclos menstruales y se les proporcionaron 1.200 mg de complementos de calcio a diario durante todo el ciclo. Los resultados finales mostraron que el 48% de las mujeres que tomaron placebo presentaron síntomas relacionados con el SPM. Sólo lo tuvo el 30% de las que recibieron comprimido de calcio.
40

Las sales de calcio como por ej., carbonato de calcio se usan en comprimidos y debido a la alta dosis de calcio requerida, dichos comprimidos son, con frecuencia, en forma de comprimidos masticables. Es un reto formular comprimidos masticables que contengan una sal de calcio, comprimidos que presenten un gusto agradable y una sensación en boca aceptable sin el característico gusto o sensación dominante de creta.
45

Además, i) la alta dosis de carbonato de calcio (normalmente 300-600 mg de calcio elemental dos veces al día, que corresponde a 750 – 1.500 mg de carbonato de calcio dos veces al día), ii) las deficientes propiedades inherentes de carbonato de calcio de conformación regular con respecto a las propiedades de formación de comprimidos como compresibilidad, que de acuerdo con esto requieren la necesidad de añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una compresibilidad adecuada y iii) el gusto o la sensación en boca extremadamente mala de una sal de calcio, especialmente con respecto a la naturaleza cretácea, hace muy difícil preparar un comprimido que presente un tamaño pequeño adecuado, que sea convenientemente pequeño para un paciente. Un enmascaramiento suficiente del gusto es otro reto principal cuando se formulan comprimidos masticables.
50

Los presentes autores han encontrado una manera fácil de producir por ej., comprimidos masticables que contienen
55

un compuesto que contiene calcio fisiológicamente tolerable usando un granulado que comprende aglomerados del compuesto que contiene calcio. El granulado se obtiene sin el uso de ningún disolvente (por ej., agua), pero implica la técnica de compactación con rodillo del compuesto que contiene calcio para formar aglomerados con propiedades adecuadas para tratamiento adicional en una forma farmacéutica sólida tal como, por ej., comprimidos.

5 La patente europea EP 0 054 333 (Stauffer Chemical Company) describe un procedimiento de compactación de partículas finas de fosfato de calcio mediante compactación con rodillo para obtener un polvo. El polvo obtenido presenta una densidad volumétrica mayor que el material de partida, que lo hace adecuado para uso como un excipiente en la producción de comprimidos farmacéuticos. Por contraste a la patente europea EP 0 054 333, la presente invención no emplea compactación con rodillo con el objetivo de aumentar la densidad volumétrica de un excipiente farmacéuticamente aceptable, sino como un nuevo método de aglomeración, es decir, para crear aglomerados de partículas para aumentar el tamaño medio de partícula a un tamaño que sea adecuado para tratamiento adicional del material en, por ej., comprimidos tales como, por ej., comprimidos masticables, que presenten un gusto y/o sensación en boca aceptable.

10 En la patente de EE.UU. 6.475.510, en particular en el ejemplo 6, se describen gránulos que comprenden carbonato de calcio junto con una combinación de un material ceroso y un agente de enmascaramiento del gusto y xilitol como excipiente farmacéuticamente aceptable que se preparan por compactación con rodillo y se comprimen además en comprimidos de dispersión por mordedura.

15 Previamente se ha descrito que la calidad del compuesto que contiene calcio así como el método para preparación de una composición farmacéutica que contiene el compuesto que contiene calcio son de gran importancia para obtener gusto y sensación en boca aceptables de un comprimido masticable (patente internacional WO 00/28973). Por contraste a la patente internacional WO 00/28973, el método según la invención no emplea una etapa de unión de las partículas entre sí por un procedimiento de granulación en húmedo, que significa que el método según la invención se puede emplear de manera ventajosa cuando se desee incorporar sustancias que sean sensibles a la humedad. Un ejemplo de dicha sustancia es la vitamina D que con frecuencia se incluye junto con una sal de calcio en una forma farmacéutica farmacéuticamente. La presente invención proporciona un método alternativo simple y de coste eficaz para obtener dicha forma farmacéutica sin la necesidad de una etapa por ej., implicando granulación en húmedo.

Descripción de la invención

20 Se ha encontrado sorprendentemente que la compactación con rodillo de un compuesto que contiene calcio junto con un alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable que presenta propiedades de unión mejora las propiedades para uso farmacéutico de las pastillas obtenidas de ese modo.

25 Como se mencionó anteriormente, en el presente contexto el procedimiento de compactación con rodillo de un polvo se aplica como un método alternativo a métodos de granulación o aglomeración conocidos, es decir, granulación en húmedo o - cuando se preparan comprimidos - compresión directa usando aglutinantes secos. Los presentes autores han encontrado que el procedimiento de compactación con rodillo es un método muy suave que no sacrifica la posibilidad de obtener productos que presenten una sensación en boca aceptable y al mismo tiempo sean sin un gusto o sensación similar a creta dominante. Normalmente, se emplea compactación con rodillo con el fin de aumentar la densidad volumétrica de una sustancia o composición particular por ej., para transformar un material voluminoso en un material menos voluminoso que sea más fácil de usar en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Según el conocimiento del presente autor, no se ha empleado compactación con rodillo como un procedimiento de granulación suave que mantiene o no sacrifica propiedades importantes del material (es decir, el compuesto que contiene calcio) a fin de que se pueda obtener un gusto, sensación en boca, etc., aceptable.

30 Con el objeto de preparar un comprimido más pequeño que aún presente gusto y sensación en boca aceptables, los presentes autores han encontrado que el uso de alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables como material de unión en el procedimiento de aglomeración es adecuado en particular. Sin embargo, para obtener propiedades adecuadas de una composición compactada con rodillo que contiene un compuesto que contiene calcio, son importantes dos factores principales, es decir las propiedades del propio compuesto que contiene calcio y la elección de alcohol de azúcar usado como un aglutinante en el procedimiento de aglomeración. Con este propósito los presentes autores han encontrado que cuando se usa un compuesto que contiene calcio conformado regularmente, que presenta propiedades de compresibilidad muy deficientes, entonces - para obtener un resultado final aceptable - es muy importante que el alcohol de azúcar usado presente una microestructura, es decir, una estructura que permita una cierta deformación y suficiente distribución por todo el comprimido durante el procedimiento de compactación con rodillo para establecer suficiente unión entre las partículas de calcio individuales (y alcohol de azúcar).

35 En el presente contexto, el término "conformado regularmente" en relación con un compuesto que contiene calcio se destina a indicar que las partículas individuales como se demuestra por SEM presentan una superficie en forma redondeada o lisa como por ej., los cristales conformados cúbicos mostrados en la Figura 15 en la presente memoria. La conformación regular da como resultado una superficie específica relativamente baja, que está por debajo de $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$.

En el presente contexto, el término "microestructura" usado en relación con alcoholes de azúcar se destina a indicar que un único cristal del alcohol de azúcar es un policristal tal como múltiples cristales o cristales de fibra que comprenden unidades más pequeñas, es decir, los cristales presentan una subestructura identificable que es detectable por SEM (por ej., véase la Figura 16 en la presente memoria). La microestructura permite una cierta deformación y suficiente distribución por todo el comprimido durante el procedimiento de compactación con rodillo para establecer suficiente unión entre las partículas de calcio individuales (y alcohol de azúcar). Además, se requiere una compresibilidad suficiente, cf. los ejemplos en la presente memoria.

Por otra parte, por contraste a lo que es conocimiento general dentro del campo de formulación farmacéutica, los presentes autores han encontrado que un alcohol de azúcar como sorbitol no es adecuado para uso en la calidad habitual recomendada en general. Esta cualidad presenta un tamaño medio de partícula de aproximadamente 300 μm , pero como se demuestra en los ejemplos en la presente memoria dicho tamaño medio de partícula es demasiado grande para permitir una distribución suficiente de partículas de sorbitol alrededor de las partículas del compuesto que contiene calcio dando como resultado comprimidos con propiedades inaceptables con respecto a resistencia a la trituración. El tamaño de partícula de, por ej., sorbitol, debe ser mucho más pequeño para obtener resultados buenos y aceptables con respecto a la resistencia a la trituración.

De acuerdo con esto, el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado según la invención presenta un tamaño medio de partícula $D(v; 0,5)$ de a lo sumo aproximadamente 150 μm tal como, por ej., a lo sumo aproximadamente 110 μm , a lo sumo aproximadamente 100 μm , a lo sumo aproximadamente 90 μm , a lo sumo aproximadamente 80 μm , a lo sumo aproximadamente 70 μm , a lo sumo aproximadamente 60 μm , a lo sumo aproximadamente 50 μm , a lo sumo aproximadamente 40 μm , a lo sumo aproximadamente 30 μm , a lo sumo aproximadamente 20 μm o aproximadamente 10 μm .

En realizaciones específicas, el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado presenta un tamaño medio de partícula en un intervalo de desde aproximadamente 5 a aproximadamente 150 μm tal como, por ej., de aproximadamente 5 a aproximadamente 110 μm o de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 μm .

Además, se habría esperado que el uso de por ej., sorbitol en un tamaño de partícula mucho más pequeño conduciría a problemas de estabilidad, ya que se sabe que el sorbitol es higroscópico y un tamaño de partícula más pequeño aumenta la superficie y de ese modo el riesgo de adsorber humedad por ej., del entorno. Sin embargo, como se demuestra en la presente memoria, los comprimidos preparados usando un granulado obtenido por compactación con rodillo de una composición que contiene el compuesto que contiene calcio y por ej., sorbitol con un tamaño medio de partícula muy por debajo de 300 μm son estables con respecto a la resistencia a la trituración, es decir, la resistencia a la trituración de los comprimidos cuando se almacenan en placas de petri abiertas a 25°C y 60% de HR cambia a lo sumo 50% tal como, por ej., a lo sumo aproximadamente 40%, a lo sumo aproximadamente 30%, a lo sumo aproximadamente 20%, a lo sumo aproximadamente 15%, a lo sumo aproximadamente 10% durante un periodo de tiempo que empieza 5 días después de la fabricación y se mantiene durante el periodo de almacenamiento restante por ej., 1 mes, 3 meses, etc. Las resistencias a la trituración de los comprimidos de la invención deberían estar en un intervalo de desde aproximadamente 70 a aproximadamente 140 N.

Dicha estabilidad mejorada indica que los productos obtenidos como se describe en la presente memoria son adecuados para los denominados países de la zona 3 ó 4 (como se define en ICH Q1 F), es decir, países que presentan una temperatura y humedad relativa promedio relativamente altas.

En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un material en forma de partículas o una forma farmacéutica sólida que comprende uno o más compuestos que contienen calcio conformados regularmente como una sustancia activa y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables con una microestructura, implicando el procedimiento compactación con rodillo de una composición que contiene el compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar. La invención también se refiere al material en forma de partículas como tal así como a una forma farmacéutica sólida a base del material en forma de partículas. Los alcoholes de azúcar empleados presentan propiedades de unión y - como en el caso de sorbitol e isomalt - preferiblemente propiedades edulcorantes.

Para conseguir resultados satisfactorios, el alcohol de azúcar (aglutinante) debe estar presente en el material en forma de partículas en una concentración de al menos aproximadamente 5% p/p tal como, por ej., al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15% p/p o al menos aproximadamente 20% p/p.

El uso de compactación con rodillo como un medio de aglomeración de un compuesto que contiene calcio para obtener un material en forma de partículas que sea adecuado para uso en la preparación de, por ej., comprimidos masticables con un gusto y sensación en boca aceptables, presenta dos parámetros críticos, es decir la conformación de los cristales de carbonato de calcio y la estructura del cristal de alcohol de azúcar. Por otra parte, el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable (aglutinante) está presente normalmente en una concentración mínima de aproximadamente 5% p/p o aproximadamente 10% p/p.

Además, también se ha observado que cuando se emplea un compuesto que contiene calcio que presenta una densidad volumétrica de al menos aproximadamente 0,7 g/ml (tal como por ej., carbonato de calcio en forma de

Scoralite) entonces la densidad volumétrica de la composición (que contiene el compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar) sometida a compactación con rodillo no es notablemente mayor que la densidad volumétrica del propio compuesto que contiene calcio (es decir, antes de compactación con rodillo). Así, cuando se usa dicha calidad de carbonato de calcio, la densidad volumétrica antes y después de la compactación con rodillo puede que no cambie mucho, es decir, el cambio en densidad volumétrica entre el material en forma de partículas obtenido y el compuesto que contiene calcio usado es a lo sumo aproximadamente 40% tal como, por ej., a lo sumo aproximadamente 30% o a lo sumo aproximadamente 20% calculado como $[(d_{\text{material en forma de partículas}} - d_{\text{compuesto que contiene calcio}}) / d_{\text{material en forma de partículas}}] \times 100\%$.

Como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a un material en forma de partículas que comprende uno o más compuestos que contienen calcio conformados regularmente como una sustancia activa y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables con una microestructura, en la que uno o más alcoholes de azúcar presentan un tamaño de partícula $D(v; 0,5)$ próximo de a lo sumo 150 μm . Normalmente, dicho material en forma de partículas se trata además en una forma farmacéutica conveniente tal como comprimidos y dichos comprimidos deben presentar propiedades técnicas adecuadas para resistir la manipulación normal, etc. Además, cuando se preparan comprimidos masticables, los comprimidos no deben ser tan duros, es decir, presentan una resistencia a la trituración inaceptablemente alta, a fin de que llegue a ser difícil de mascar para un paciente. De acuerdo con esto, es importante equilibrar la resistencia a la trituración a un nivel aceptable. Como se muestra en el ejemplo en la presente memoria, es posible determinar si es adecuado un alcohol de azúcar específico para uso en la preparación de un material en forma de partículas según la invención sometiendo el alcohol de azúcar a dos ensayos, es decir i) una foto de SEM que muestra que el alcohol de azúcar presenta una microestructura y ii) un ensayo que muestra las propiedades de compresibilidad del propio alcohol de azúcar. Para este propósito, el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable - cuando se comprime en comprimidos que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar usando punzones de cara plana de 11,29 mm y una fuerza de compresión máx. de 25 kN - presenta una pendiente de correlación entre resistencia a la trituración (medida en N) y presión de compresión (medida en (N) de 7×10^{-3} o más, cuando se ensaya usando una Máquina Automática para Ensayos de Dureza Schleuniger 4 o máquina para ensayos de Comprimidos Schleuniger 6D y un comprimido colocado con la dimensión más larga ortogonal a las abrazaderas del aparato de resistencia a la trituración.

Los autores han encontrado que es de gran ventaja en el procedimiento de compactación con rodillo usar un alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable que presente propiedades de unión y edulcorantes. Ejemplos de aglutinantes o edulcorantes adecuados incluyen: sorbitol, maltitol, xilitol, fructosa, lactitol, isomalt, tagatosa y manitol. El sorbitol presenta un efecto edulcorante (comparado con la sacarosa) de 0,55; maltitol que presenta un efecto edulcorante de <1; xilitol que presenta un efecto edulcorante de 1, isomalt que presenta un efecto edulcorante de <0,5, etc.

Para asegurar una distribución suficiente del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable entre las partículas individuales del compuesto que contiene calcio durante la compactación con rodillo, los autores han encontrado que el aglutinante presenta convenientemente un tamaño medio de partícula de a lo sumo aproximadamente 110 μm tal como, por ej., a lo sumo aproximadamente 100 μm , a lo sumo aproximadamente 90 μm , a lo sumo aproximadamente 80 μm , a lo sumo aproximadamente 70 μm , a lo sumo aproximadamente 60 μm , a lo sumo aproximadamente 50 μm , a lo sumo aproximadamente 40 μm , a lo sumo aproximadamente 30 μm , a lo sumo aproximadamente 20 μm o aproximadamente 10 μm . Ejemplos de dichos materiales son sorbitol e isomalt.

En la bibliografía (véase Pharmaceutical Technology, volumen 1 (tecnología de formación de comprimidos), Michael H. Rubinstein (ed.), Ellis Horwood Ltd, 1.987) se ha indicado que el sorbitol presenta buenas propiedades de formación de comprimidos y que la mezcla de este excipiente aumentará la resistencia del comprimido. Sin embargo, también se ha indicado que para conseguir este efecto el sorbitol debería ser de la calidad "instantáneo" que se fabrica por deshidratación por aspersion. El tamaño de partícula óptimo de sorbitol "instantáneo" se ha descrito como que tiene 60 - 90% entre 212 - 500 μm cuando se determina por análisis de tamices. La concentración recomendada en el comprimido es 30 - 80%. Sin embargo, en el contexto de la presente invención, se puede usar sorbitol como un aglutinante (con propiedades edulcorantes) en comprimidos basándose en compactación con rodillo y son necesarias importantes desviaciones del uso indicado de sorbitol:

1. El sorbitol debería estar finamente dispersado o distribuido entre las partículas del compuesto que contiene calcio para asegurar una unión óptima o una tan buena como sea posible; esto conduce a limitaciones con respecto al tamaño de partícula del sorbitol.

2. Un tamaño de partícula de sorbitol que corresponde a $D_{0,5} < 100 \mu\text{m}$ parece ser adecuado. El tamaño de partícula se mide empleando un Malvern Mastersizer y el tamaño se proporciona como $D(v; 0,5)$.

3. La concentración de sorbitol debería exceder de 5% p/p y aprox. 20% p/p parece estar bien.

4. El sorbitol de la calidad "instantáneo" mencionada anteriormente fracasaría completamente si se usara la distribución de tamaño de partícula descrita anteriormente y relativamente grande.

Especialmente dos alcoholes de azúcar han demostrado ser adecuados para uso en el procedimiento de

compactación con rodillo, es decir sorbitol e isomalt. Sin embargo, se considera que otros alcoholes de azúcar también pueden estar disponibles en una calidad que cumple los criterios ya mencionados y se prevé que dichos alcoholes de azúcar sean adecuados para uso según la invención. A continuación se mencionan otros alcoholes de azúcar, que pueden cumplir los criterios ya mencionados.

- 5 En una realización específica, el alcohol de azúcar es sorbitol, destaca un sorbitol que presenta un tamaño medio de partícula en un intervalo de desde aproximadamente 25 a aproximadamente 50 μm tal como, por ej., de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 μm o de aproximadamente 30 a aproximadamente 45 μm .

10 En otra realización, el alcohol de azúcar es isomalt, en particular un isomalt que presenta un tamaño medio de partícula en un intervalo de desde aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm tal como, por ej., de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm o de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 μm .

15 Siempre que se emplee un alcohol de azúcar que cumpla los criterios ya mencionados es posible usar uno o más alcoholes de azúcar que no cumplan necesariamente estos criterios, pero presenten otras funciones por ej., como un edulcorante. Dichos alcoholes de azúcar se seleccionan típicamente del grupo que consiste en: manitol, xilitol, maltitol, inositol y lactitol y mezclas de los mismos. Ejemplos son Sorbitoles, Neosorb P100T, Sorbidex P1666B0 y Sorbitol Cristalino Sorbogem Fines disponible en Roquette Freres, Cerestar y SPI Polyols Inc., respectivamente. Maltisorb P90 (maltitol) disponible en Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin CM (fructosa) y Lactitol CM50 disponibles en Danisco Edulcorantes, Isomalt ST-PF, Isomalt DC100, Gaio Tagatosa y Manitol disponibles en Palatinit, Arla Foods y Roquette, Freres respectivamente. Más ejemplos de aglutinantes/edulcorantes a base de sacáridos adecuados incluyen sacarosa, dextrosa. También se pueden añadir por supuesto calidades específicas de sorbitol e isomalt que no cumplan los criterios ya mencionados.

20

25 En una realización específica, un material en forma de partículas según la invención puede comprender una mezcla de sorbitol y xilitol. En tales casos, la relación en peso entre sorbitol y xilitol está normalmente en un intervalo de desde aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:1,5 tal como, por ej., aproximadamente 1:1. Una mezcla de isomalt y xilitol es también adecuada y en tales casos, la relación en peso entre isomalt y xilitol está normalmente en un intervalo de desde aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:1,5 tal como, por ej., aproximadamente 1:1.

30 En un párrafo proporcionado en lo que sigue, se proporciona una descripción de compuestos que contienen calcio. Sin embargo, como se mencionó en la presente memoria antes, el compuesto que contiene calcio para uso en el procedimiento de compactación con rodillo según la invención presenta una conformación regular tal como una sal de calcio como carbonato de calcio en calidades específicas. En un aspecto preferido, la sal de calcio es carbonato de calcio y en particular con una conformación y un tamaño medio de partícula que corresponde a los de Scoralite 1B o Merck 2064. En una realización específica, el carbonato de calcio es Scoralite 1 B o Merck 2064.

35 Sin embargo, el carbonato de calcio ya mencionado se puede usar en mezcla con otros compuestos que contienen calcio tales como, por ej., los mencionados en la presente memoria en el siguiente párrafo, especialmente citrato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio incluyendo fosfato tricálcico, gluconato de calcio, bisglicino de calcio, citrato - maleato de calcio, hidroxapatito incluyendo solvatos y mezclas de los mismos.

40 Normalmente, el contenido en el compuesto que contiene calcio conformado regularmente en el material en forma de partículas está en un intervalo de desde aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p tal como, por 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 o al menos aproximadamente 75% p/p.

45 El material en forma de partículas obtenido por compactación con rodillo puede comprender 100% p/p del compuesto que contiene calcio o puede comprender de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p tal como, por ej., de aproximadamente 70 a aproximadamente 80% p/p de la cantidad total de compuesto que contiene calcio contenido en el comprimido. De acuerdo con esto, una parte de la cantidad total de compuesto que contiene calcio se puede añadir después de compactación con rodillo.

50 Como se mencionó anteriormente, durante el procedimiento de compactación con rodillo, el carbonato de calcio y el alcohol de azúcar se ponen en íntimo contacto y debido a la microestructura del cristal del alcohol de azúcar, los cristales de alcohol de azúcar se presionan entre el cristal de carbonato de calcio. De acuerdo con esto, una foto de SEM del material en forma de partículas - cuando se comprime en un comprimido - muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable está en íntimo contacto con las superficies de los cristales de uno o más compuestos que contienen calcio.

55 Un material en forma de partículas según la invención puede comprender además uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables o una o más sustancias terapéuticamente, profilácticamente y/o diagnósticamente activas. Se proporciona en la presente memoria una descripción de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en el presente contexto.

Una sustancia activa particular de interés es una vitamina D.

Además, la compactación con rodillo de una composición que contiene un compuesto que contiene calcio y un alcohol de azúcar para obtener un material en forma de partículas según la invención conduce a un material en forma de partículas que presenta dicha capacidad para fluir que - cuando se preparan comprimidos a partir del material en forma de partículas opcionalmente mezclado con a lo sumo 10% p/p tal como, por ej., a lo sumo aproximadamente 7,5% p/p o a lo sumo aproximadamente 5% p/p de un antiapelmazante usando una máquina para fabricar comprimidos que funciona a al menos 300 comprimidos por min - la variación de la masa de los comprimidos obtenidos cumple los requerimientos proporcionados en Ph. Eur. La máquina para fabricar comprimidos puede estar funcionando a, por ej., 1.000 comprimidos/min o incluso mayor tal como, por ej., 2.000 comprimidos/min, 3.000 comprimidos/min, 4.000 comprimidos/min, 5.000 comprimidos/min, 6.500 comprimidos/min, etc. El tiempo de permanencia durante la preparación de los comprimidos es a lo sumo aproximadamente 1 s.

En una realización específica, un material en forma de partículas según la invención contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, siempre que la suma no exceda de 100% p/p.

En otra realización específica, un material en forma de partículas según la invención contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p tal como, por ej., de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p del compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p tal como, por ej., de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes y/o sustancias activas farmacéuticamente aceptables, siempre que la suma de ingredientes ascienda a 100% p/p.

Más específicamente, un material en forma de partículas según la invención contiene preferiblemente de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p tal como, por ej., de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p tal como, por ej., de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p de sorbitol o isomalt o mezclas de los mismos.

Un material en forma de partículas según la invención se puede usar como tal, pero normalmente se fabrica en una forma farmacéutica sólida adecuada. Se puede añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar la forma farmacéutica. La forma farmacéutica se destina a administración oral por ej., en forma de una forma farmacéutica de única unidad o una de múltiples unidades tales como, por ej., en forma de comprimidos, cápsulas, sobrecitos, perlas, gránulos o similares.

En una realización preferida, la forma farmacéutica sólida según la invención está en forma de comprimidos.

En una realización específica, los comprimidos presentan una conformación y dimensiones esencialmente como se muestra en la Figura 24 en la presente memoria. Esta conformación se diseña especialmente para romper fácilmente el comprimido en dos mitades de esencialmente el mismo tamaño, es decir, conteniendo esencialmente la misma cantidad de calcio. La rotura se proporciona poniendo el comprimido sobre una superficie plana por ej., una mesa y después por uso de, por ej., dos dedos presionando de manera simultánea en cada extremo del comprimido. Debido al hecho de que el comprimido está en contacto con la mesa esto es posible sólo en un punto.

Una forma farmacéutica sólida según la invención puede contener una cantidad de uno o más compuestos que contienen calcio que corresponde a, de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.200 mg de calcio tal como, por ej., de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg de calcio. Normalmente, la concentración total de uno o más compuestos que contienen calcio en la forma farmacéutica está en un intervalo de desde aproximadamente 40% a aproximadamente 99% p/p tal como, por 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.

En una realización específica, la concentración total del material en forma de partículas contenido en la forma farmacéutica es de aproximadamente 65% a aproximadamente 100% p/p tal como, por ej., de aproximadamente 70% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 75% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 80% a aproximadamente 95% o de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% p/p.

En otra realización específica, una forma farmacéutica sólida según la invención contiene de aproximadamente 60% a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, siempre que la suma no exceda de 100% p/p. Alternativamente, una forma farmacéutica sólida contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p tal como, por ej., de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p del compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p tal como, por ej., de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes y/o sustancias activas farmacéuticamente aceptables, siempre que la suma de ingredientes ascienda a 100% p/p.

Una foto de SEM de una superficie fracturada de la forma farmacéutica sólida muestra que una superficie de una

partícula deformada de alcohol de azúcar está en íntimo contacto con las superficies de uno o más compuestos que contienen calcio.

5 Como se mencionó en la presente memoria antes, una forma farmacéutica sólida según la invención es estable. De acuerdo con esto, la resistencia a la trituración de los comprimidos cuando se almacenan en placas de petri abiertas a 25°C y 60% de HR a lo sumo cambia 50% tal como, por ej., a lo sumo aproximadamente 40%, a lo sumo aproximadamente 30%, a lo sumo aproximadamente 20%, a lo sumo aproximadamente 15%, a lo sumo aproximadamente 10% durante un periodo de tiempo que empieza 5 días después de la fabricación y se mantiene durante el periodo de almacenamiento restante. Se obtiene estabilidad aceptable si un comprimido durante el periodo de almacenamiento completo (por ej., 1 mes, 3 meses) en placas de Petri abiertas presenta una resistencia a la trituración en un intervalo de desde aproximadamente 70 a aproximadamente 140 N.

10 En un aspecto preferido, una forma farmacéutica sólida está en forma de comprimido masticable, chupable y/o tragable. Importante para los comprimidos masticables es el gusto y dichos comprimidos de la invención deben presentar un gusto aceptable con respecto a dulzor, sabor y naturaleza cretácea cuando se ensaya por un equipo de pruebas sensoriales profesional/experto de al menos 6 personas.

15 Una forma farmacéutica sólida según la invención puede comprender un edulcorante seleccionado del grupo que consiste en: dextrosa, fructosa, glicerina, glucosa, isomalt, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, alitame, aspartamo, acesulfamo de potasio, ácido ciclámico, sal de ciclamato (por ej., ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), neohesperidina dihidrocalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina (por ej., sacarina amónica, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio) y mezclas de los mismos.

20 La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un material en forma de partículas como se definió anteriormente, el procedimiento comprende compactación con rodillo de una composición que comprende el compuesto que contiene calcio conformado regularmente y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables con una microestructura. Aparecen detalles relativos a este aspecto de las reivindicaciones adjuntas y de la descripción anterior relativa al material en forma de partículas se aplica *mutatis mutandis* a este y otros aspectos de la invención.

25 Un aspecto más de la invención es combinar la fabricación de un material en forma de partículas y la fabricación de comprimidos. Por uso de rodillos con divisiones en la compactadora de rodillos se puede transformar una mezcla de polvo directamente en una forma farmacéutica sólida, que es un comprimido.

30 Un aspecto más de la invención es un procedimiento para preparar un comprimido que comprende un compuesto que contiene calcio, el procedimiento comprende:

- i) preparar un material en forma de partículas como se define en la presente memoria,
- ii) mezclar opcionalmente uno o más excipientes o aditivo y/o una o más sustancias activas farmacéuticamente aceptables y
- iii) comprimir el material en comprimidos.

35 Normalmente, la compresión en la etapa iii) se realiza a una fuerza de compresión que se ajusta con respecto al diámetro y la altura deseada del comprimido a fin de que la fuerza de compresión aplicada sea a lo sumo aproximadamente 80 kN tal como, por ej., a lo sumo 70 kN, a lo sumo 60 kN, a lo sumo 50 kN, a lo sumo aproximadamente 40 kN, a lo sumo aproximadamente 30 kN o a lo sumo aproximadamente 20 kN cuando se obtienen comprimidos que tienen un diámetro de aproximadamente 16 mm o tienen forma de cápsula (9,4 x 18,9 mm) y una altura resultante de a lo sumo aproximadamente 10 mm tal como, por ej., aproximadamente 9 mm, aproximadamente 8 mm o aproximadamente 7 mm o aproximadamente 6 mm.

40 Específicamente, la invención se refiere a un procedimiento acorde para la preparación de un comprimido que comprende:

- i) carbonato de calcio
- 45 ii) sorbitol y/o isomalt,
- iii) una vitamina D y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El comprimido puede comprender:

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p de carbonato de calcio,
- 50 ii) de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% p/p de sorbitol y/o isomalt,

iii) de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% p/p de una vitamina D y

iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición de que la cantidad total de ingredientes corresponde a aproximadamente 100% p/p.

Compuesto que contiene calcio

5 El compuesto que contiene calcio contenido en un material en forma de partículas fabricado según la invención es un compuesto que contiene calcio fisiológicamente tolerable que es terapéuticamente y/o profilácticamente activo.

El calcio es esencial para una serie de funciones clave en el cuerpo, tanto como calcio ionizado como como un complejo de calcio (Campbell AK. Clin Sci 1.987; 72: 1-10). El comportamiento y el crecimiento celular son regulados por el calcio. Conjuntamente con troponina, el calcio controla la contracción y relajación muscular (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1.980; 207: 259-86).

10 Los canales seleccionados de calcio son una característica universal de la membrana celular y la actividad eléctrica de tejido nervioso y la descarga de gránulos neurosecretorios son una función del equilibrio entre niveles de calcio intracelulares y extracelulares (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1.984; 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, 1.988: 171-26). Debido a que los huesos contienen más del 99% del calcio corporal total, el calcio del esqueleto también sirve como el principal depósito de calcio a largo plazo.

15 Las sales de calcio tales como, por ej., carbonato de calcio se usan como una fuente de calcio especialmente para pacientes que padecen o tienen riesgo de osteoporosis. Por otra parte, se usa carbonato de calcio como un agente de neutralización de ácido en comprimidos antiácido.

20 Como se mencionó anteriormente, el calcio presenta una serie de funciones importantes dentro del cuerpo del mamífero en particular en seres humanos. Además, en muchos modelos animales, la baja ingestión de calcio crónica produce osteopenia. La osteopenia afecta al hueso esponjoso más que al hueso cortical y puede no ser completamente reversible con el aporte complementario de calcio. Si el animal está creciendo la ingestión de calcio reducida conduce a retraso en el crecimiento. En el neonato humano prematuro cuanto mayor la ingestión de calcio, mayor el aumento en la acumulación de calcio del esqueleto que, si es suficientemente alta, puede ser igual a la retención de calcio gestacional. Durante el crecimiento la deficiencia de calcio crónica causa raquitismo. Los complementos de calcio en niños sanos tanto pre- como postpubertales conduce a masa ósea incrementada. En adolescentes cuanto mayor la ingestión de calcio, mayor la retención de calcio, teniendo lugar la más alta retención justo después de la menarquia. En su conjunto, estos datos sugieren que en niños y adolescentes que se considera que están tomando una adecuada ingestión de calcio, se puede optimizar la masa ósea máxima mediante complementación de la dieta con calcio. Los mecanismos implicados en la optimización de la deposición de calcio en el esqueleto durante el crecimiento son desconocidos. Probablemente son propiedades innatas del proceso de mineralización que asegura la óptima calcificación del osteoide si los suministros de calcio son altos. Los factores responsables de retraso en el crecimiento en estados de deficiencia en calcio también son desconocidos pero claramente implican factores del crecimiento que regulan el tamaño del esqueleto.

25 En adultos el aporte complementario de calcio reduce la velocidad de pérdida ósea asociada a la edad (Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1.991; 54: S274-80). Los complementos de calcio son importantes para los individuos que no pueden conseguir o no conseguirán ingestiones de calcio óptimas del alimento. Además, el complemento de calcio es importante en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, etc.

Además, el calcio puede tener acciones anticáncer en el colon. Diversos estudios preliminares han demostrado que dietas ricas en calcio o ingestión de aporte complementario de calcio están asociadas a cáncer colorrectal reducido. Hay pruebas crecientes de que el calcio junto con ácido acetilsalicílico (AAS) y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (los AINE) reducen el riesgo de cáncer colorrectal.

30 Recientes estudios de investigación sugieren que el calcio podía aliviar el síndrome premenstrual (SPM). Algunos investigadores creen que las interrupciones en la regulación del calcio son un factor subyacente en el desarrollo de síntomas de SPM. En un estudio, se siguió a la mitad de las mujeres de un grupo de 466 personas de mujeres premenopáusicas en los EE.UU. durante tres ciclos menstruales y se les proporcionaron 1.200 mg de complementos de calcio a diario durante todo el ciclo. Los resultados finales mostraron que el 48% de las mujeres que tomaron placebo tenían síntomas relacionados con el SPM. Sólo los tuvo el 30% de las que recibieron comprimidos de calcio.

35 Las sales de calcio como por ej., carbonato de calcio se usan en comprimidos y debido a la alta dosis de calcio requerida, dichos comprimidos son con frecuencia en forma de comprimidos masticables. Es un reto formular por ej., comprimidos masticables que contengan una sal de calcio, comprimidos que presenten un gusto agradable y una sensación en boca aceptable sin el característico gusto o sensación dominante de creta.

55 Un compuesto que contiene calcio para uso según la invención puede ser por 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, hidrogenofosfato de calcio, hidroxiapatito de calcio, lactato de calcio, lactobionato de calcio, lactogluconato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, estearato de calcio y fosfato tricálcico. Otras fuentes de calcio pueden ser sales de calcio solubles en agua, o complejos como por ej., alginato de calcio, calcio-AEDT y similares o compuestos orgánicos que contienen calcio como por ej., organofosfatos de calcio. Se recomienda no usar harina de huesos, dolomita y otras fuentes de calcio no refinadas debido a que estas fuentes pueden contener plomo y otros contaminantes tóxicos. Sin embargo, dichas fuentes pueden ser relevantes si se purifican hasta un grado deseado.

El compuesto que contiene calcio se puede usar solo o junto con otros compuestos que contienen calcio.

De interés específico es: 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, hidrogenofosfato de calcio, hidroxiapatito 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 usar mezclas de diferentes compuestos que contienen calcio. Como aparece a partir de los ejemplos en la presente memoria, el carbonato de calcio es especialmente adecuado para uso como un compuesto que contiene calcio y el carbonato de calcio presenta un alto contenido en calcio.

De particular interés es el carbonato de calcio.

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

Carbonato de calcio

El carbonato de calcio puede estar en tres diferentes estructuras cristalinas: calcita, aragonita y vaterita. Mineralógicamente, estas son fases minerales específicas, que se refieren a la distinta disposición de los átomos de calcio, carbono y oxígeno en la estructura cristalina. Estas distintas fases influyen en la conformación y simetría de las formas cristalinas. Por ejemplo, la calcita está disponible en cuatro conformaciones diferentes: escalenoédrica, prismática, esférica y romboédrica y se pueden obtener cristales de aragonita como, por ej., conformaciones discretas o agrupadas en forma de aguja. También están disponibles otras conformaciones tales como, por ej., conformaciones cúbicas (Scoralite 1A + B de Scora).

Como se muestra en los ejemplos en la presente memoria, una cualidad adecuada particular del carbonato de calcio es carbonato de calcio con un tamaño medio de partícula de 60 μm o menos tal como, por ej., 50 μm o menos o 40 μm o menos.

Además, una cualidad interesante del carbonato de calcio presenta una densidad volumétrica por debajo de 2 g/ml. Carbonato de calcio 2064 Merck (disponible en Merck, Darmstadt, Alemania) que presenta un tamaño medio de partícula de 10 – 30 μm , una densidad volumétrica aparente de 0,4 a 0,7 g/ml y una superficie específica de 0,3 m^2/g ;

Carbonato de calcio 2069 Merck (disponible en Merck, Darmstadt, Alemania) que presenta un tamaño medio de partícula de aprox. 3,9 μm y una densidad volumétrica aparente de 0,4 a 0,7 g/ml;

Scoralite 1A (disponible en Scora Watrigant SA, Francia) presenta un tamaño medio de partícula de 5 a 20 μm , una densidad volumétrica aparente de 0,7 a 1,0 g/ml y una superficie específica de 0,6 m^2/g ;

Scoralite 1B (disponible en Scora Watrigant SA, Francia) presenta un tamaño medio de partícula de 10 -25 μm , una densidad volumétrica aparente de 0,9 a 1,2 g/ml y una superficie específica de 0,4 a 0,6 m^2/g ;

Scoralite 1A + B (disponible en Scora Watrigant SA, Francia) presenta un tamaño medio de partícula de 7 - 25 μm , una densidad volumétrica aparente de 0,7 a 1,2 g/ml y una superficie específica de 0,35 a 0,8 m^2/g ;

Pharmacarb LL (disponible en Chr. Hansen, Mahawah Nueva Jersie) L presenta un tamaño medio de partícula de 12 -16 μm , una densidad volumétrica aparente de 1,0 a 1,5 g/ml y una superficie específica de 0,7 m^2/g ;

Sturcal H presenta un tamaño medio de partícula de aprox. 4 μm , una densidad volumétrica aparente de 0,48 a 0,61 g/ml;

Sturcal F presenta un tamaño medio de partícula de aprox. 2,5 μm , una densidad volumétrica aparente de 0,32 a 0,43 g/ml;

Sturcal M presenta un tamaño medio de partícula de 7 μm , una densidad volumétrica aparente de 0,7 a 1,0 g/ml y una superficie específica de 1,0 m^2/g ;

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

Mikhart 10 presenta un tamaño medio de partícula de 10 µm,

Mikhart SPL presenta un tamaño medio de partícula de 20 µm,

Mikhart 15 presenta un tamaño medio de partícula de 17 µm,

Mikhart 40 presenta un tamaño medio de partícula de 30 µm, una densidad volumétrica aparente de 1,1 a 1,5 g/ml;

5 Mikhart 65 presenta un tamaño medio de partícula de 60 µm, una densidad volumétrica aparente de 1,25 a 1,7 g/ml;

Omyapure 35, (disponible en Omya S.A.S, París, Francia) presenta un tamaño medio de partícula de 5 - 30 µm y una superficie específica de 2,9 m²/g;

Socal P2PHV (disponible en Solvay, Bruselas, Bélgica) presenta un tamaño medio de partícula de 1,5 µm, una densidad volumétrica aparente de 0,28 g/ml y una superficie específica de 7,0 m²/g;

10 Calci Pure 250 Heavy, Calci Pure 250 Extra Heavy y Calci Pure GCC HD 212 con un tamaño medio de partícula de 10-30 µm, una densidad volumétrica aparente de 0,9 – 1,2 g/ml y una superficie específica de 0,7 m²/g (disponible en Particle Dynamic Inc., St. Louis Montana).

15 El contenido en el compuesto que contiene calcio en un comprimido fabricado según la presente invención está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p tal como, por 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 o al menos aproximadamente 75% p/p.

20 Normalmente, la dosis de calcio para fines terapéuticos o profilácticos es de aproximadamente 350 mg (por ej., recién nacido) a aproximadamente 1.200 mg (mujeres lactantes) a diario. La cantidad del compuesto que contiene calcio en los comprimidos se puede ajustar para que los comprimidos sean adecuados para administración 1-4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día.

Como se mencionó anteriormente, el granulado obtenido por el método según la invención se puede usar como tal, pero también es muy adecuado para fabricación adicional en formas farmacéuticas sólidas como por ej., comprimidos, cápsulas o sobrecitos.

25 Un experto en la materia sabrá cómo ajustar la composición y los diversos parámetros del procedimiento para obtener un producto que contiene calcio deseado.

30 En una realización de la invención, el granulado obtenido por el presente en método se destina a ser fabricado en comprimidos. Con frecuencia es necesario añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ej., lubricantes) para evitar la adherencia y/o aumentar la capacidad para fluir del granulado obtenido. De acuerdo con esto, el método también puede comprender una etapa de mezclado del granulado obtenido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En el caso en que se deseen incluir sustancias activas distintas del compuesto que contiene calcio, el método también puede comprender una etapa de adición de una o más sustancias terapéuticamente, profilácticamente y/o diagnósticamente activas al granulado obtenido.

35 Dichas sustancias incluyen uno o más nutrientes tales como, por ej., una o más vitaminas o minerales. En una realización específica, la sustancia activa adicional es una vitamina D, tal como, por ej., vitamina D₃, vitamina D₂ o derivados de las mismas.

Vitamina D u otras sustancias activas

40 Un material en forma de partículas así como un comprimido obtenido según la invención puede comprender una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa más. De particular interés son uno o más compuestos de vitamina D. Ejemplos no limitantes son vitamina D₃ seca, 100 CWS disponible en Roche y vitamina D₃ seca 100 GFP disponible en BASF.

45 Un material en forma de partículas o comprimido fabricado según la invención puede comprender una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa más o puede contener uno o más nutrientes tales como, por ej., una o más vitaminas o minerales. De interés específico son por ej., vitamina B, vitamina C, vitamina D y/o vitamina K y minerales como por ej., cinc, magnesio, selenio, etc.

De particular interés son uno o más compuestos de vitamina D tales como, por ej., Vitamina D₂ (ergocalciferol) y Vitamina D₃ (colecalfiferol) incluyendo vitamina D₃ seca, 100 CWS disponible en Roche y vitamina D₃ seca 100 GFP disponible en BASF.

50 Además de su acción sobre la homeostasis del calcio y del esqueleto, la vitamina D está implicada en la regulación

de diversos sistemas principales en el cuerpo. Las acciones de la vitamina D están mediadas en el genoma por un complejo formado por 1,25-(OH)₂ vitamina D principalmente producido en el riñón, con el receptor de vitamina D (RVD). El último está ampliamente distribuido en muchos tipos de células. El complejo 1,25-(OH)₂ vitamina DNDR presenta importantes funciones reguladoras en la diferenciación celular y en el sistema inmunológico. Algunas de estas acciones dependen probablemente de la capacidad de ciertos tejidos distintos del riñón para producir 1,25-(OH)₂ vitamina D de manera local y actuar como una paracrina (Adams JS et al. *Endocrinology* 1.996; 137: 4.514-7).

En seres humanos, la deficiencia de vitamina D da como resultado raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. La anomalía básica es un retraso en la tasa de mineralización osteoide según lo establecido por los osteoblastos (Peacock M. *London Livingstone*, 1.993: 83-118). No está claro si este retraso se debe a un fallo de un mecanismo dependiente de 1,25-(OH)₂ vitamina D en el osteoblasto o a suministros reducidos de calcio y fosfato secundarios a la mala absorción o a una combinación de ambos. Acompañando al retraso de la mineralización, hay suministro reducido de calcio y fosfato, un hiperparatiroidismo secundario serio con hipocalcemia e hipofosfatemia y recambio óseo aumentado.

La insuficiencia de vitamina D, la fase preclínica de la deficiencia de vitamina D, también ocasiona un suministro de calcio reducido e hiperparatiroidismo secundario, aunque en un grado más leve que el encontrado con deficiencia. Si este estado permanece crónico, resulta osteopenia. El proceso bioquímico subyacente a este estado de insuficiencia de calcio es un nivel probablemente inapropiado de 1,25-(OH)₂ vitamina D debido a una reducción en su sustrato 25-OHD (Francis RM et al. *Eur J Clin Invest* 1.983; 13: 391-6). El estado de insuficiencia de vitamina D es lo más comúnmente encontrado en los ancianos. Con la edad hay una disminución en suero de 25-OH vitamina D debido a una exposición solar disminuida y posible síntesis cutánea disminuida. Por otra parte, en los ancianos, la afección empeora por una disminución en la ingestión de calcio y una disminución paradójica de la absorción de calcio. La reducción en la función renal con la edad dando lugar a producción renal reducida de 1,25-(OH)₂ vitamina D puede ser un factor de contribución. Hay una serie de estudios de los efectos del aporte de complemento de vitamina D sobre la pérdida ósea en los ancianos. Algunos son sin aporte complementario de calcio y otros son con aporte complementario de calcio. Parece a partir de los estudios que aunque es necesario el aporte complementario de vitamina D para invertir la deficiencia e insuficiencia, es incluso más importante en lo que se refiere al esqueleto proporcionar aporte complementario de calcio puesto que el principal defecto del esqueleto es la deficiencia de calcio. En la bibliografía basada en ensayos clínicos, los hallazgos recientes sugieren tendencias de necesidad de dosis mayores de vitamina D para los pacientes ancianos (Compston JE. *BMJ* 1.998; 317: 1.466-67). Un estudio cuasialeatorizado abierto de inyecciones anuales de 150.000-300.000 UI de vitamina D (que corresponde a aprox. 400-800 UI/día) mostró una reducción significativa en la tasa total de fracturas pero no en la tasa de fractura de cadera en los pacientes tratados (Heikinheimo RJ et al. *Calcif Tissue Int* 1.992; 51: 105-110).

Como parece de lo anterior, una combinación de calcio y vitamina D es de interés. La Ración Diaria recomendada (RDR) de calcio y vitamina D₃ son como sigue (Informe de la Comisión Europea sobre osteoporosis en la Comunidad Europea. Acción para la prevención. Oficina para Publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas, Luxemburgo 1.998):

Grupo Edad (años)	Calcio (mg)*	Vitamina D ₃ (µg)
Recién nacido	0-0,5	400
	0,5-1,0	360-400
Niños	1,0-3,0	400-600
	4,0-7,0	450-600
	8,0-10	550-700
Hombres	11-17	900-1.000
	18-24	900-1.000
	25-65	700-800
	65+	700-800

(continuación)

Grupo Edad (años)	Calcio (mg)*	Vitamina D ₃ (mg)
Mujeres	11-17	900-1.000
	18-24	900-1.000
	25-50	700-800
	51-65	800
	65+	700-800
Embarazadas	700-900	10
Lactantes	1.200	10

* RDR de calcio varía de país a país y se está re-evaluando en muchos países.

La vitamina D es muy sensible a la humedad y es objeto de degradación. Por lo tanto, la vitamina D se administra con frecuencia en una matriz protectora. De acuerdo con esto, 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 afecten de ese modo a la estabilidad de la vitamina D. Para este propósito, la combinación de los diversos ingredientes en un granulado o comprimido fabricado según la invención ha demostrado ser muy adecuada en los casos en que la vitamina D también se incorpora a la composición ya que es posible emplear una fuerza de compresión relativamente baja durante la formación de comprimidos y aún conseguir un comprimido con adecuada resistencia mecánica (resistencia a la trituración, friabilidad, etc.).

Como se indicó anteriormente, se contempla que un comprimido que contiene vitamina D satisface los siguientes requerimientos con respecto a la estabilidad:

Después de almacenamiento en un contenedor cerrado a 25°C a 60% de humedad relativa (HR) durante al menos 6 meses tal como, por ej., al menos 1 año, al menos 1,5 años, al menos 2 años o al menos 5 años, hay una disminución en el contenido de vitamina D de a lo sumo aproximadamente 15% p/p tal como, por ej., a lo sumo aproximadamente 10% p/p o a lo sumo aproximadamente 5% p/p.

Después de almacenamiento en un contenedor cerrado a 40°C a 75% de humedad relativa (HR) durante al menos 1 mes tal como, por ej., al menos 2 meses, al menos 4 meses o al menos 6 meses, hay una disminución en el contenido de vitamina D de a lo sumo aproximadamente 15% p/p tal como, por ej., a lo sumo aproximadamente 10% p/p o a lo sumo aproximadamente 5% p/p.

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

- i) un compuesto que contiene calcio como sustancia activa,
- ii) una vitamina D y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes o principios activos farmacéuticamente aceptables.

Más específicamente, el comprimido puede comprender:

- i) al menos 200 mg del compuesto que contiene calcio (intervalo normal 200-1.500 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 principios activos farmacéuticamente aceptables.

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

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p del compuesto que contiene calcio,
- ii) de aproximadamente 0,00029% a aproximadamente 0,0122% p/p de una vitamina D y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes o principios activos farmacéuticamente aceptables con la condición de que la cantidad total de ingredientes corresponde a aproximadamente 100% p/p.

En particular, el comprimido puede comprender:

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

Excipientes farmacéuticamente aceptables

En el presente contexto, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se destina a indicar cualquier material, que es inerte en el sentido de que no presenta sustancialmente ningún efecto terapéutico y/o profiláctico de por sí. Se puede añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable a la sustancia farmacéutica activa con el fin de hacerlo posible para obtener una composición farmacéutica, que presente propiedades técnicas aceptables. Aunque un excipiente farmacéuticamente aceptable puede tener alguna influencia sobre la liberación de la sustancia farmacéutica activa, los materiales útiles para obtener liberación modificada no están incluidos en esta definición.

El compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar se pueden mezclar también con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables antes de, o después de, compactación con rodillo. Dichos excipientes incluyen los usados normalmente en la formulación de formas farmacéuticas sólidas tales como, por ej., cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, saborizantes, agentes colorantes, incluyendo edulcorantes, agentes de ajuste del pH, agentes estabilizantes, etc.

Típicamente, un disgregante se selecciona del grupo que consiste en: croscarmelosa de sodio (un polímero reticulado de carboximetilcelulosa de sodio), crospovidona, almidón NF; polacrilin sodio o potasio y almidón glicolato de sodio. Los expertos en la materia apreciarán que es deseable que los comprimidos compresibles se disgreguen en 30 minutos, más deseable en 10 min, lo más deseable en 5 min; por lo tanto, el disgregante usado preferiblemente da como resultado la disgregación del comprimido en 30 minutos, más preferible 10 min, lo más preferible en 5 min.

Ejemplos de disgregantes que se pueden usar son por ej., derivados de celulosa, incluyendo celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (por ej., LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH30); almidones, incluyendo almidón de patata; croscarmelosa de sodio (es decir, sal sódica de carboximetilcelulosa reticulada; por ej., Ac-Di-Sol®); ácido algínico o alginatos; polivinilpirrolidona insoluble (por ej., Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); carboximetilalmidón sódico (por ej., Primogel® y Explotab®).

Se pueden incorporar cargas/diluyentes/aglutinantes tales como polioles, sacarosa, sorbitol, manitol, Erythritol®, Tagatose®, lactosa (por ej., lactosa deshidratada por atomización, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, diversas calidades de Pharmatose®, Microtosa o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (por ej., diversas calidades de Avicel®, tales como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® y Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución) (por ej., L-HPC-CH31, L-HPC-LH11, LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH30), dextrinas, maltodextrinas (por ej., Lodex® 5 y Lodex® 10), almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), cloruro de sodio, fosfato de sodio, sulfato de calcio, carbonato de calcio.

En composiciones farmacéuticas fabricadas según la presente invención, han demostrado ser adecuados especialmente celulosa microcristalina, L-hidroxipropilcelulosa, dextrinas, maltodextrinas, almidones y almidones modificados.

En una realización específica de la invención, el compuesto que contiene calcio puede ser compactado con rodillo junto con uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables o se puede añadir un aglutinante después de compactación con rodillo. Los aglutinantes adecuados incluyen los usados normalmente en el campo farmacéutico aunque los aglutinantes empleados normalmente en procedimientos de granulación en húmedo no es probable que actúen en la misma extensión ya que esencialmente no hay líquido presente durante la aglomeración.

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

Se pueden incorporar antiapelmazantes y lubricantes tales como ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos con temperaturas de alta fusión, sílice coloidal, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles y sulfatos de

alquilo.

5 Se pueden emplear tensioactivos tales como no iónicos (por ej., polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, 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 alcohol de polivinilo), aniónicos (por ej., docusato de sodio y laurilsulfato de sodio) y catiónicos (por ej., cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cetrimida) o mezclas de los mismos.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados pueden incluir colorantes, saborizantes y agentes tampón.

10 Como aparece a partir de las reivindicaciones, la presente invención también proporciona un método que comprende la etapa de tratar el material en forma de partículas obtenido por compactación con rodillo a una forma farmacéutica sólida. Dichas formas farmacéuticas se pueden proporcionar con un recubrimiento siempre que el recubrimiento no retarde sustancialmente la liberación de la sustancia farmacéutica activa de la composición. Típicamente, se puede emplear un recubrimiento de película.

15 Lubricantes adecuados incluyen: talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y similares. Preferiblemente, se usa estearato de magnesio.

Aceites volumétricos adecuados incluyen: xilitol, manitol, azúcares compresibles, lactosa, fosfato de calcio y celulosas microcristalinas.

20 Edulcorantes artificiales adecuados incluyen: dextrosa, fructosa, glicerina, glucosa, isomalt, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, alitame, aspartamo, acesulfamo de potasio, ácido ciclámico, sal de ciclamato (por ej., ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), neohesperidina dihidrocalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina (por ej., sacarina amónica, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio) y mezclas de los mismos.

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

25 Aspecto específico relativo a comprimidos diseñados para máquinas de dispensación de dosis.

30 En el mundo actual, el área de la asistencia sanitaria global se enfrenta a cambios principales. El futuro soporta más avance médico con una población anciana creciente que demanda extenso cuidado. Para mejorar la adhesión al tratamiento para por ej., la población anciana, se implanta el embalaje de medicamento en envases de dosis unitaria/múltiple diaria ("dispensación de la dosis") en más y más países tales como, por ej., los países europeos. Típicamente, el medicamento se dosifica durante un periodo de tiempo de dos semanas y el envase de dosis diaria contiene por ej., envases/bolsas para la medicación de la mañana, del mediodía, tarde y noche. En cada bolsa se imprime información acerca de la persona y el medicamento.

35 El desarrollo de comprimidos que sean suficientemente robustos para ser dispensados vía una máquina de dispensación de dosis es un reto particular cuando se formulan los comprimidos como comprimidos masticables. Normalmente, los comprimidos masticables no presentan suficientes propiedades técnicas, que son requeridas para una máquina de dispensación de dosis (por ej., los comprimidos son demasiado frágiles y cuando se exponen al equipo de llenado proporcionan polvo que hace el llenado difícil o imposible). Hoy en día no hay disponible producto en el mercado que contenga un compuesto que contenga calcio como una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa y que sea masticable, es decir, con un gusto y sensación en boca aceptables y al mismo tiempo con suficientes propiedades técnicas para permitir la dispensación mediante una máquina de dispensación de dosis. De acuerdo con esto, no es posible que los pacientes obtengan un envase de dosis diaria envasado por una máquina de dispensación de dosis, envase que incluyen uno o más comprimidos masticables que contienen calcio. Los presentes autores estudian este problema proporcionando un comprimido que es suficientemente robusto para resistir el embalaje por una máquina de dispensación de dosis y al mismo tiempo da al paciente o al usuario la libertad de elegir si quiere mascar, chupar y/o tragar el comprimido, es decir, las propiedades térmicas mejoradas no reducen un gusto y sensación en boca aceptables.

40

45

50 Como aparece de lo anterior, la presente invención resuelve el problema de proporcionar comprimidos masticables con un gusto aceptable (comprimidos que también se pueden chupar o tragar) y con propiedades mecánicas y un tamaño que son adecuados para uso cuando se dispensan los comprimidos por una máquina de dispensación de dosis.

En general, resultados mejorados y costes reducidos son algunas de las ventajas en la aplicación de una máquina de dispensación de dosis, que se puede conseguir por, por ej.,

- i) tiempo de distribución reducido, que aumenta la eficacia del personal y libera al personal para otras funciones,
- ii) incidencia reducida de errores de prescripción, dispensación y/o administración,

iii) cuidado del paciente mejorado mediante envases de dosis unitaria/múltiple etiquetados claramente, que ayuda a los pacientes a recibir la medicación correcta en el tiempo correcto y/o

iv) residuos reducidos de medicamento.

5 Como se mencionó anteriormente, los requerimientos reguladores para los comprimidos dispensados por una máquina de dispensación de dosis son relativamente altos y pueden ser diferentes de un país a otro con respecto a la aplicación, el tipo de medicina, la estabilidad, etc.

10 En la actualidad, hay tres tipos importantes de máquinas de dispensación de dosis en el mercado, es decir una máquina Tosho tipo Main-Topra 2441 CE. Esta máquina dosifica en bolsas de plástico pequeñas y dosifica hasta 244 diferentes composiciones. Otro tipo Main-Topra 4001 CE dosifica hasta 400 diferentes composiciones con la misma velocidad que Main-Topra 2441 CE (45 bolsas/min).

Automed Technologies Inc, USA, presenta por ej., el tipo ATC 212 en el mercado europeo. Esta máquina dosifica en bolsas de plástico pequeñas y dosifica hasta 212 diferentes composiciones. La máquina envasa 25 bolsas/min. Otros tipos recientes son mejorados con respecto al número de diferentes composiciones que se tienen que envasar (330 ó 520) y la velocidad se aumenta a 60 bolsas/min.

15 Hyupshin Medical co. Ltd presenta una máquina de dispensación de dosis, ATDPS, que dosifica en bolsas de plástico pequeñas y dosifica hasta 352 diferentes composiciones. La velocidad es 60 bolsas/min. Además, se han desarrollado nuevas máquinas (ATDPS JV-500SL y ATDPS JV-352SL), que dosifican hasta 500 diferentes composiciones con la misma velocidad (60 bolsas/min).

20 Debido al tamaño y las formas diferentes de los comprimidos y cápsulas, las máquinas se suministran con diferentes tipos de casetes y partes rotatorias, que asegura que sólo un comprimido o cápsula se dosifica al mismo tiempo. El cuerpo principal de las casetes está bien protegido de la luz, es estanco al polvo y a prueba de humedad, así que las casetes son aptas para almacenar el medicamento. No es posible extraviar las casetes debido a un cierre de seguridad. Los comprimidos y las cápsulas no se almacenarán en las casetes durante más de un periodo de tiempo definido para asegurar la calidad de las composiciones. Las máquinas fabricarán una notificación cuando se haya almacenado una composición de las casetes durante más de este periodo de tiempo.

25 Con respecto al tamaño de los comprimidos, se deberían satisfacer los siguientes requerimientos para asegurar que se pueden envasar los comprimidos con una máquina de dispensación de dosis. Los requerimientos son dinámicos y pueden cambiar con el tiempo.

Comprimido redondo



Longitud/Diámetro



Espesor

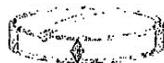
30

Distribuidor	Intervalo	Longitud (mm)	Espesor (mm)
Tosho	Mínimo		
	Máximo	14,0	9,4
Hyupshin	Mínimo	5,5	1,5
	Máximo	13,2	6,7
Tec. Automatizada	Mínimo	4,6	2,2
	Máximo	14,0	7,0

Comprimido oval



Longitud



Espesor



Anchura

Distribuidor	Intervalo	Longitud (mm)	Espesor (mm)	Ancho (mm)
Tosho	Mínimo			
	Máximo	21,5	7,5	7,5
Hyupshin	Mínimo	8,5	2,7	4,0
	Máximo	20,0	7,7	10,0
Tec. Automatizada	Mínimo	6,9	2,2	4,6
	Máximo	21,0	7,5	11,7

- 5 La magnitud ya mencionada para un comprimido redondo u oval se puede cambiar y aun ajustar en la máquina de dispensación de dosis especificada. Los experimentos realizados por los presentes autores han demostrado que es aceptable una variación en un intervalo de $\pm 20\%$, preferible $\pm 10\%$. Con respecto al tamaño, uno de los mayores problemas, los autores se enfrentaron a reducir el espesor de los comprimidos. Esto se resolvió por el uso de una asociación apropiada de ingrediente o ingredientes activos y excipientes farmacéuticamente aceptables o mediante
- 10 una selección cuidadosa de un tamaño de partícula adecuado y/o forma cristalina del compuesto que contiene calcio, las propiedades de los excipientes y el método de preparación.

Es importante que los comprimidos no creen polvo y como se mencionó anteriormente, los comprimidos deben ser suficientemente robustos para resistir la tensión mecánica empleada usando una máquina de dispensación de dosis.

- 15 Los presentes autores han encontrado que es posible aplicar un recubrimiento de película delgada sobre los comprimidos para, por ejemplo, aumentar la aptitud para ser tragados para minimizar cualquier problema de polvo o problemas relacionados con la resistencia a la trituración o friabilidad. Con este propósito, se debería observar que la aplicación de un recubrimiento de película no puede reparar problemas sustanciales con respecto a la resistencia a la trituración o friabilidad, pero puede proporcionar el empuje final en la dirección correcta. Además, sólo se debe aplicar un recubrimiento de película delgado para mantener una sensación en boca aceptable, es decir, se puede
- 20 aplicar el recubrimiento en una cantidad que corresponda a un aumento en el peso del comprimido de a lo sumo aproximadamente 2% p/p tal como, por ej., a lo sumo aproximadamente 1,5% p/p, a lo sumo aproximadamente 1% p/p o en un intervalo de desde aproximadamente 0,25% a 0,75% p/p basado en el peso de los comprimidos no recubiertos.

- 25 A continuación se proporcionan las magnitudes de los comprimidos comercializados que contienen carbonato de calcio. Dimensiones de comprimido que contiene carbonato de calcio:

	Longitud [mm]	Altura [mm]	Ancho [mm]
Calcipos-D tragable (oval/cápsula)	19,3	5,6	8,7
Calcipos-D comprimido masticable (redondo)	17,2	7,0	--
Calcichew comprimido masticable (redondo)	16,1	7,0	--
Ideos comprimido masticable (cuadrático)	19,6	4,8	19,6

Los siguientes ejemplos no limitantes están destinados a ilustrar la presente invención.

Leyendas a las figuras

- 5 La Figura 1 muestra el uso de sorbitol intragranular, extragranular o nada de sorbitol como aglutinante. Investigación de la dureza de los comprimidos como una función de la presión de compresión.
- La Figura 2 muestra el impacto de la fuerza de compactación sobre la distribución del tamaño de partícula.
- La Figura 3 muestra el impacto sobre la dureza de los comprimidos de las variaciones en la distribución de tamaño de partícula del granulado.
- 10 La Figura 4 muestra la variación en tamaño de partícula del sorbitol. Investigación de la dureza de los comprimidos como una función de la presión de compresión.
- La Figura 5 muestra la variación en la cantidad de sorbitol y adición de celulosa microcristalina. Investigación de la dureza de los comprimidos como una función de la presión de compresión.
- La Figura 6 muestra el impacto del contenido en humedad del aire circundante sobre la dureza del comprimido.
- 15 La Figura 7 muestra el impacto sobre la dureza de los comprimidos de la adición de otros alcoholes de azúcar, que es maltitol.
- La Figura 8 muestra el impacto sobre la dureza de los comprimidos de omitir la rotura de terrones de 38 μm de sorbitol.
- La Figura 9 muestra la variación en almohadilla de granulado. Investigación del impacto sobre ensayo de Vitamina de vitamina D₃ en muestras extraídas durante la formación de comprimidos.
- 20 La Figura 10 muestra el impacto sobre la dureza de los comprimidos de mezclado de Povidona K 30.
- La Figura 11 muestra el impacto de tipo y tamaño de partícula de alcohol de azúcar. Se usa Scoralite como fuente de calcio.
- La Figura 12 muestra el impacto de tipo y tamaño de partícula de alcohol de azúcar. Se usa Merck 2064 como fuente de calcio.
- 25 La Figura 13 muestra el impacto de mezcla extragranular de sorbitol en diferentes tamaños de partícula. Se usa Scoralite como fuente de calcio.
- La Figura 14 muestra el impacto de tamaño de partícula granular de mezcla intra o extragranular de sorbitol. Se usa Scoralite como fuente de calcio.
- 30 Figura 15. Fotos de SEM de cristales de carbonato de calcio conformados de manera regular (Merck 2064 y Scoralite, respectivamente)
- Figura 16. Fotos de SEM de alcoholes de azúcar con una microestructura (isomalt y sorbitol, respectivamente).
- Figura 17. Fotos de SEM de alcoholes de azúcar que no presentan una microestructura (maltitol, xilitol y manitol, respectivamente).
- 35 Figura 18. Fotos de SEM de material compactado con rodillo que consiste en Scoralite y sorbitol y Merck 2064 y xilitol, respectivamente.
- Figura 19. Propiedades de compactación de alcoholes de azúcar.
- Figura 20. Estabilidad usando Scoralite 1 B.
- Figura 21. Estabilidad usando Merck 2064.
- Figura 22. Impacto del tiempo de mezcla sobre la estabilidad de la resistencia a la trituración.
- 40 Figura 23. Representación gráfica de masa DVS que muestra la ingestión de agua en presencia y ausencia de un superdisgregante.
- La Figura 24 muestra el diseño y las dimensiones adecuadas de un comprimido según la invención.
- La Figura 25 muestra cómo romper un comprimido en dos partes de esencialmente el mismo tamaño proporcionando una presión en ambos extremos. El comprimido presenta un diseño como se muestra en la Figura

24.

Lista de materiales

Materia prima	Nombre comercial	Vendedor
Carbonato de calcio	Scoralite 1B	Scora Watrigant, SA, Francia
	Merck 2064	Merck, Darmstadt, Alemania
Sorbitol	Neosorb P100T Tamaño de partícula medio: 110 µm (grueso)	Roquette Freres, Francia
	Sorbidex P1666BO Tamaño de partícula medio: 38 µm (fino)	Cerestar
	Sorbidex P16656 Tamaño de partícula medio: 300 µm	
Xilitol	Xilitol CM50	Edulcorantes Danisco
Isomalt	Isomalt ST-PF: 28 µm (fino)	Palatinit GmbH, Mannheim,
	Isomalt DC100: 137 µm (grueso)	Alemania
Manitol	Manitol 60	Roquette Freres, Francia
Maltitol	Maltisorb P90	Roquette Freres, Francia
Povidona K 30	Povidona K 30	BASF
Povidona K 90	Povidona K 90	BASF
Celulosa Microcristalina Tipo M101	Celulosa Microcristalina Tipo M101	Mingtai Chemical, Taiwan
Almidón de maíz pregelatinizado	Almidón 1500	Colorcon
Croscarmelosa de Sodio	Primelosa	DMV International
Acesulfamo Potasio	SweetMaster Ace Calidad Fino	Brøste A/S, Dinamarca
Sabor limón	Polvo Sabor Limón	Firmenich, Suiza
Sabor limón granulado		Nycomed
Sabor naranja granulado		Nycomed
Aspartamo	Polvo Ajinomoto	Multi Chem Wallinco (Noruega)
Vitamina D3	vitamina -D3, Colecalciferol 100	Roche
Estearato de Magnesio	Estearato de magnesio	Peter Greven, Países Bajos
Hipromelosa 15	Methocel E15	Dow
Talco	Talco	Luzenac, Italia
Propilenglicol	Propilenglicol	Lyondell Chemie, Francia
Diesterato de glicerol Tipo I EP	Precirol ATO 5	Gattefosse, Francia

Ejemplos

Ejemplo 1

Investigación de la influencia sobre la concentración del comprimido de mezcla intragranular de sorbitol.

Las investigaciones se basaron en la siguiente formulación:

Tabla 1. Formulación

1	Carbonato de Calcio (Scoralite)	71,40%
2	Sorbitol (110 µm)	22,28%
3	Povidona K30	2,08%
4	Aspartamo	0,06%
5	Colecalciferol - tamizado 250 µm (Vitamina D ₃)	0,25%
6	Sabor naranja granulado	3,60%
7	Estearato de Magnesio	0,34%

5

Se rompieron los terrones de sorbitol en un Molino de Cono (Quadro U20) y después se premezcló con Carbonato de Calcio en una mezcladora de alto cizallamiento (Diosna P250 a baja velocidad del impulsor y sin picadora) durante 60 s.

10 Se granuló la premezcla en una compactadora de rodillos (Gerteis 3W-Polygran) y se mezclaron después los granulos compactados con Povidona K30, Aspartamo, Vitamina D₃ y Sabor en una mezcladora de alto cizallamiento (Diosna P250 a baja velocidad del impulsor y sin picadora) durante 60 s. Finalmente, se realizó lubricación con Estearato de Magnesio en una mezcladora de alto cizallamiento (Diosna P250 a baja velocidad del impulsor y sin picadora) durante 25 s.

15 La compactación con rodillo se basó en un equipo con rodillos de estrías y control. Los parámetros clave del equipo son: Ancho de Abertura (AA), Fuerza (F), Velocidad del Rodillo (VR) y tamaño del tamiz.

El material en forma de partículas obtenido fue un granulado que se comprimió en una prensa de comprimidos completamente instrumentada Fette PT1090, con un diseño de comprimido cóncavo, estándar, redondo, de 16 mm. El peso del comprimido fue aproximadamente 1.750 mg. Todos los datos de peso y dureza en proceso se obtienen usando un Schleuniger AT4.

20 En este ejemplo las condiciones para la compactación con rodillo fueron las siguientes:

Tabla 1: Condiciones de compactación con rodillo

	H310001 sb. 10	H314301 sb. 02	H314301 sb. 08
AA, mm	3,5	2,0	3,0
F, kN/cm	12	8	20
VR, rad/s (rpm)	1 (10)	0,5 (5)	0,5 (5)
Tamaño del tamiz, mm	1,5	1,5	1,5
Sorbitol mezclado	Intragranular	Extragranular	Extragranular

El impacto sobre la dureza de los comprimidos teniendo sorbitol mezclado (con un tamaño de partícula medio, determinado por el uso de una calibradora láser Malvern, de aprox. 110 µm) comparado con no mezclar el sorbitol se muestra en la Figura 1.

25 En la Figura 1 se muestra que la presencia de sorbitol conduce a valores de la dureza de los comprimidos aumentados cuando se compara con comprimidos que consisten exclusivamente en carbonato de calcio. Además, se ilustra que mezclar el sorbitol 110 µm intra- o extragranular tiene el mismo impacto sobre la dureza del comprimido.

Ejemplo 2

Impacto sobre la concentración del comprimido de la variación en la fuerza de compactación con rodillo.

Este experimento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 con las variaciones que se describen en la Tabla 2.

Tabla 2: los valores reales para AA, F, VR y tamaño del tamiz.

	H326501 sb. 3	H326501 sb. 07	H326501 sb. 11
AA, mm	4,0	4,0	4,0
F, kN/cm	4	8	12
VR, rad/s (rpm)	1,6 (15)	1,6 (15)	1,6 (15)
Tamaño del tamiz, mm	1,5	1,5	1,5

5 Además, el sorbitol tenía un tamaño medio de partícula alrededor de 38 μm .

Los perfiles de distribución de tamaño de partícula y dureza resultantes se muestran en las Figuras 2 y 3.

A partir de las Figuras 2 y 3 se ilustra que aun cuando una variación en la fuerza de compactación con rodillo conduce a una variación en el tamaño de partícula, los perfiles de la dureza de los comprimidos permanecen inalterados. Sin embargo, un aumento en la fuerza de compactación mejorará la capacidad para fluir del granulado debido a una reducción en la fracción por debajo de 125 μm .

10

Ejemplo 3

Impacto sobre la concentración del comprimido de la variación del tamaño de partícula de sorbitol.

Este experimento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 con las siguientes variaciones:

Los valores reales para AA, F, VR y tamaño del tamiz fueron los siguientes:

15

AA 3,5 mm,

F 12 kN/cm,

VR 1 rad/s (10 rpm),

Tamaño del tamiz 1,5 mm.

20

Se usaron tres calidades de sorbitol, con tamaños medios de partícula alrededor de 11 μm o 38 μm o 110 μm . Las calidades de 11 μm y 38 μm se obtuvieron moliendo la calidad de 110 μm .

El diseño del comprimido fue en cóncavo, redondo, de 14 mm, con doble radio.

El impacto de las variaciones en tamaño de partícula de sorbitol se muestra en la Figura 4.

A partir de la Figura 4 se observa que la disminución del tamaño de sorbitol conduce a la dureza de los comprimidos enormemente aumentada para la fuerza de compresión fijada.

25

Ejemplo 4

Impacto sobre la concentración de comprimido de la variación en concentración intragranular de sorbitol y presencia de celulosa microcristalina.

Este experimento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 con las siguientes variaciones como se describe en la Tabla 3 y Tabla 4. La compactación con rodillo se llevó a cabo en todos los casos sobre carbonato de calcio y sorbitol sólo, donde se mezclaron después de los otros excipientes enumerados.

30

Tabla 3. La formulación usó

	H335528	H404302	H407504
Carbonato de calcio, Scoralite	67,5%	71,4%	80,1%
Sorbitol, 38 µm	21,1%	22,3%	15,5%
Relación de mezcla - Calcio:Sorbitol	3,2:1	3,2:1	5,2:1
Celulosa Microcristalina Tipo M101	6,6%		
Almidón 1500	4,2%		3,4%
Acesulfamo de Potasio	0,1%		0,1%
Sabor Limón	0,3%		0,5%
Povidona K30		2,1%	
Aspartamo		0,1%	
Vitamina D3		0,3%	
Sabor naranja granulado		3,6%	
Estearato de magnesio	0,3%	0,3%	0,4%

Tabla 4: Los valores reales para AA, F, VR y tamaño del tamiz.

	H335528	H404302	H407504
AA, mm	3,5	4,0	3,5
F, kN/cm	12	12	12
VR, rad/s (rpm)	1,6 (15)	1,6 (15)	0,3 (3)
Tamaño del tamiz, mm	1,5	1,5	1,5

5 La Figura 5, que incluye el lote H310001 sb10 del Ejemplo 1 muestra el impacto sobre la dureza de los comprimidos cuando se varían la cantidad y el tamaño de partícula de sorbitol usados. Esto ilustra que es importante presentar sorbitol distribuido tan completamente como sea posible entre las partículas de calcio. La distribución inapropiada será el resultado de un tamaño de partícula demasiado grande o una concentración demasiado baja. Además, la Figura 5 ilustra que el impacto de la celulosa microcristalina (cmc) sobre la dureza de los comprimidos es poco importante comparado con la influencia de sorbitol.

10 Ejemplo 5

Impacto sobre la concentración del comprimido del contenido en humedad en el aire circundante cuando se usa sorbitol, aglutinante.

Este experimento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 con las siguientes variaciones como se describe en la Tabla 5.

Tabla 5. Los valores reales para AA, F, VR y tamaño del tamiz

	H310001 sb.11	H315501 sb. 02	H322801 sb. 02 secado
AA, mm	3,5	3,5	3,5
F, kN/cm	12	16	12
VR, rad/s (rpm)	1 (10)	1 (10)	1 (10)

(continuación)

	H310001 sb.11	H315501 sb. 02	H322801 sb. 02 secado
Tamaño del tamiz, mm	1,5	1,5	1,5

Además, el diseño del comprimido fue cóncavo, redondo, de 14 mm, con doble radio.

La fabricación se llevó a cabo durante condiciones de invierno y verano. Durante el estado de invierno la HR en el aire circundante fue inferior a 50%, mientras en el periodo de verano la HR fue mayor que 70%.

- 5 El impacto sobre la dureza de los comprimidos de la variación en el contenido en humedad en el aire circundante se muestra en la Figura 6.

La Figura 6 muestra que el granulado es muy sensible a la humedad, cuando se usa sorbitol, con un tamaño medio de partícula de 110 µm.

- 10 Los comprimidos a base de sorbitol con un tamaño medio de partícula de aprox. 38 µm no mostraron sensibilidad al momento del año en que se llevó a cabo la formación de los comprimidos.

Ejemplo 6

Densidad volumétrica de formulaciones compactadas con rodillo que contienen una sal de calcio.

Los cambios en densidad volumétrica como consecuencia de compactación con rodillo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Cambios en densidad volumétrica.

Densidad mezcla (g/cm ³)	Densidad granulado compactado con rodillo (g/cm ³)
0,99	1,08

- 15 Basándose en los datos en la tabla anterior es evidente que el aumento en la densidad causado por el procedimiento de compactación con rodillo es mínimo.

Este experimento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 con las siguientes variaciones:

- Sólo se produjo el granulado. Se omitió la mezcla de povidona 30, aspartamo, vitamina D3 y sabor.
- 20 • Los valores reales para AA, F, VR y tamaño del tamiz fueron los siguientes:

AA, mm	3,5
F, kN/cm	12
VR, rad/s (rpm)	1 (10)
Tamaño del tamiz, mm	1,5

Ejemplo 7

Influencia de variaciones en el tipo de aglutinante usado en la concentración del comprimido.

- 25 Este experimento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 con las siguientes variaciones como se describe en la Tabla 7 y la Tabla 8. La compactación con rodillo se llevó a cabo en todos los casos sobre carbonato de calcio y sorbitol o maltitol, donde se habían mezclado después de los demás excipientes enumerados.

Tabla 7. La formulación usó

	H335525	H335528
Carbonato de calcio, (Scorallite)	75,3%	67,5%
Sorbitol, 38 µm		21,1%
Maltitol	13,3%	
Celulosa microcristalina, tipo M101	6,6%	6,6%
Almidón 1500	4,2%	4,2%
Acesulfamo Potasio	0,1%	0,1%
Sabor limón	0,3%	0,3%
Estearato de magnesio	0,3%	0,3%

Tabla 8. Los valores reales para AA, F, VR y tamaño del tamiz.

	H335525	H335528
AA, mm	3,5	3,5
F, kN/cm	12	12
VR, rad/s (rpm)	0,3 (3)	1,6 (15)
Tamaño del tamiz, mm	1,5	1,5

5 Además, el diseño del comprimido era en forma de cápsula 9,4 mm * 18,9 mm.

Los perfiles de dureza resultante se muestran en la Figura 7.

A partir de la Figura 7 se observa que el uso de maltitol como aglutinante no imparte tan buenas propiedades de unión como las obtenidas cuando se emplea sorbitol.

Ejemplo 8

10 Impacto sobre la dureza de los comprimidos de la mezcla no óptima de sorbitol.

Este experimento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 con las variaciones como se describe en la Tabla 9.

Tabla 9. Los valores reales para AA, F, VR y tamaño del tamiz fueron los siguientes:

	H326501 sb. 11	G334701-a	G/H404301	G/H404302
AA, mm	4,0	3,5	4,0	4,0
F, kN/cm	12	12	12	12
VR, rad/s (rpm)	1,6 (15)	1,6 (15)	1,6 (15)	1,6 (15)
Tamaño del tamiz, mm	1,5	1,5	1,5	1,5
Terrón de sorbitol roto	Sí	No	Sí	Sí

El sorbitol tenía un tamaño medio de partícula aproximadamente 38 µm.

La Figura 8 muestra el impacto sobre la dureza de los comprimidos de añadir sorbitol sin que se hayan roto los

terrones antes de la mezcla.

A partir de la Figura 8 se observa que es importante romper los terrones. Además, esto ilustra la importancia de conseguir una distribución óptima de las partículas de sorbitol entre las partículas de calcio.

5 Teniendo una distribución óptima. La dureza de los comprimidos es muy reproducible, como se muestra también en la Figura 8.

Ejemplo 9

Investigación de ensayo de vitamina D₃ de comprimidos a base de mezcla intragranular de sorbitol de tamaño de partícula fino.

Este experimento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 con las variaciones como se describe en la Tabla 10.

Tabla 10: Los valores reales para AA, F, VR y tamaño del tamiz.

	H328001 sb. 01	H328001 sb. 02
AA, mm	4,0	4,0
F, kN/cm	8	12
VR, rad/s (rpm)	1,6 (15)	1,6 (15)
Tamaño del tamiz, mm	1,25	1,5

10

El sorbitol tenía un tamaño de partícula medio alrededor de 38 µm.

En la Figura 9, se han ilustrado los resultados del ensayo de vitamina D₃ del muestreo durante 2 horas de compresión. Se puede observar que la mezcla de una cantidad pequeña de vitamina D₃ es posible en escala de producción. Las pendientes de las líneas de tendencias están próximas a 0 y son casi idénticas para los 2 lotes ensayados en este ejemplo.

15

Ejemplo 10

Impacto sobre la dureza de los comprimidos de la mezcla del aglutinante Povidona K 30, un ejemplo típico de un aglutinante húmedo.

Este experimento se llevó a cabo según el Ejemplo 1 con las variaciones como se describe en la Tabla 11 y Tabla 12.

20

Tabla 11. Los valores reales para AA, F, VR y tamaño del tamiz.

	H310002 sb. 17	H310002 sb. 19	H310003 sb 17	H310003 sb 19
AA, mm	3,5	3,5	3,5	3,5
F, kN/cm	8	8	8	8
VR, rad/s (rpm)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	1 (10)
Tamaño del tamiz, mm	1,5	1,5	1,5	1,5

Tabla 12. Cambios de la composición y formación de los comprimidos.

	H310002 sb.17	H310002 sb. 19	H310003 sb 17	H310003 sb 19
+/- Povidona K 30	+	+	-	-
Diseño de los comprimidos	cóncavo, redondo, de 16 mm	cóncavo, redondo, de 14 mm doble radio	cóncavo, redondo, de 16 mm	cóncavo, redondo, de 14 mm doble radio

La Figura 10 muestra que la mezcla de Povidona K 30 seca no presenta impacto beneficioso sobre la dureza de los comprimidos.

Ejemplo 11

- 5 Impacto sobre la dureza de los comprimidos de la variación en el tipo de carbonato de calcio y tipo y tamaño de partícula de alcohol de azúcar.

Este experimento se ha llevado a cabo como se describe a continuación:

- 10 En todos los experimentos 1 - 24 descritos a continuación, la cantidad de sal de calcio es 76,22% p/p de la masa del comprimido final, la cantidad de alcohol de azúcar es 23,78% p/p, con la excepción de los experimentos 4 y 20 en que el 23,78% p/p de alcohol de azúcar se vuelve a poner con 14,63% p/p de alcohol de azúcar y 9,15% p/p de Precirol. El tipo real de fuente de calcio y el tipo de alcohol de azúcar se describe en la Tabla 13.

Tabla 13. tipos de fuente de calcio y alcohol de azúcar.

Experimento n°:	Fuente de sal de calcio	Alcohol de azúcar, fuente y ps*	Leyenda de la Figura Alcohol de azúcar
1	Scoralite	Sorbitol, 38 µm	Sorb38
2	Scoralite	Sorbitol, 110 µm	Sorb110
3	Scoralite	Xilitol, 34 µm	Xyli34
4	Scoralite	Xilitol, 34 µm y Precirol	Xyli34P
5	Scoralite	Isomalt, 28 µm	Isom28
6	Scoralite	Isomalt, 137 µm	Isom137
7	Scoralite	Manitol, 48 µm	Mann48
8	Scoralite	Maltitol, 31 µm	Malt31
17	Merck 2064	Sorbitol, 38 µm	Sorb38
18	Merck 2064	Sorbitol, 110 µm	Sorb110
19	Merck 2064	Xilitol, 34 µm	Xyli34
20	Merck 2064	Xilitol, 34 µm y Precirol	Xyli34P
21	Merck 2064	Isomalt, 28 µm	Isom28
22	Merck 2064	Isomalt, 137 µm	Isom137
23	Merck 2064	Manitol, 48 µm	Mann48
24	Merck 2064	Maltitol, 31 µm	Malt31
25	Scoralite	Sorbitol, aprox. 300 µm	Sorb300
26	Scoralite	Sorbitol, 38 µm	Sorb38
*: ps: tamaño medio de partícula (d (v; 0,5) determinado por uso de Malvern Mastersizer)			

- 15 La sal de calcio y el alcohol de azúcar se mezclan en una cantidad total de 6 kg en una mezcladora de alto cizallamiento Fielder. El alcohol de azúcar se tamiza por un tamaño de tamiz de 300 µm previamente a mezclado. El mezclado de 6 kg se hace dos veces y el rendimiento total de 12 kg se mezcla en un mezclador planetario. Después, se compactan las mezclas con rodillo (alcohol de azúcar intragranular) usando los siguientes valores para AA, F, VR y tamaño del tamiz. (Para los experimentos 25 - 26 el alcohol de azúcar es mezclado a mano después de que se ha llevado a cabo la compactación con rodillo (alcohol de azúcar extragranular)).

AA:	3,5 mm
F:	12 kN/cm
VR:	0,5 rad/s (5 rpm)
Tamaño del tamiz	1,5 mm

Se mezcla el compactado con 0,34% p/p de estearato de magnesio.

Se realiza compresión sobre una Fette 1090 usando un diseño de punzón en forma de cápsula de 18,9 mm x 9,4 mm y una masa de comprimido teórica de 1.683 mg. Para cada experimento se encuentra una correlación entre fuerza de compresión del comprimido y resistencia a la trituración. La resistencia a la trituración se ha medido usando un Schleuniger Autotest 4 y n = 20. Los perfiles de dureza resultantes se muestran en las Figuras 11-13.

A partir de las Figuras 11-12 se observa que para los carbonatos de calcio tanto Scoralite como Merck 2064 el sorbitol o isomalt particular fino mezclado intragranular da como resultado comprimidos con una resistencia a la trituración mucho mayor que se puede obtener con xilitol, manitol, maltitol o sorbitol e isomalt particular grueso. Además se observó durante el experimento que el uso de manitol, xilitol o maltitol conduce a comprimidos con una tendencia a taponamiento.

Sin estar limitados por la teoría el impacto de diferentes alcoholes de azúcar sobre la resistencia a la trituración de los comprimidos se puede describir que depende de sus propiedades de unión y distribución por todo el comprimido. La distribución del alcohol de azúcar por todo el comprimido es crucial, ya que no es probable que los cristales de carbonato de calcio con forma regular, véase la Figura 15, establezcan la adherencia necesaria para obtener un comprimido coherente. Los alcoholes de azúcar capaces de obtener una distribución homogénea por todo el comprimido son especialmente adecuados. Los ejemplos de dichos alcoholes de azúcar son sorbitol e isomalt, como se ilustra en la Figura 16, donde se muestra que los cristales individuales de sorbitol e isomalt presentan una microestructura o una microestructura no compacta, es decir, los cristales individuales presentan alguna capacidad de deformación para ser presionados entre otras clases de partículas. Esto está en contraste con los cristales de manitol, maltitol y xilitol donde no se puede encontrar la misma clase de microestructura, como se ilustra en la Figura 17. Se asume que esta microestructura facilita una distribución adicional por todo el comprimido por rotura durante la compresión del comprimido. La distribución de alcohol de azúcar hecha posible por esta microestructura se muestra en la Figura 18. Por lo tanto, el comprimido que contiene carbonato de calcio que comprende alcoholes de azúcar con la microestructura descrita es mucho más probable que sean comprimidos coherentes, con una resistencia a la trituración satisfactoria, que el comprimido a base de alcoholes de azúcar sin la microestructura descrita.

Sin embargo, incluso si está presente una microestructura se requiere que las partículas de los alcoholes de azúcar sean suficientemente pequeñas, que se ilustra en la Figura 11 y 12, donde se puede ver que sorbitol e isomalt particular finos dan como resultado comprimidos con una resistencia a la trituración mucho mayor que se puede obtener con partículas mucho más gruesas.

Basándose en las discusiones anteriores de la importancia de tamaño de partícula y microestructura de los alcoholes de azúcar se pueden explicar fácilmente los resultados mostrados en la Figura 13. Incluso aunque los comprimidos ilustrados por la curva Sorb300 se basan en la explicación de Pharmaceutical Technology Vol 1 (Tecnología de formación de comprimidos, autor M. H. Rubinstein), donde se mezcla sorbitol instantáneo con una distribución de tamaño de partícula de 60 - 90% entre 212 - 500 μm como alcohol de azúcar extragranular, la resistencia a la trituración es extremadamente baja incluso a altas fuerzas de compresión. La resistencia a la trituración se puede aumentar enormemente por el uso de sorbitol con un tamaño de partícula más fino, véase la Figura 13 (curva Sorb38). Aunque el diferente diseño de punzón del Ejemplo 1 hace difícil una comparación directa se ilustra que cuando se usa sorbitol de una calidad de 110 μm no hay diferencia entre mezcla intra y extragranular de sorbitol. Por lo tanto, cuando se usa sorbitol como alcohol de azúcar extragranular el tamaño de partícula es muy crítico. Esto también se aplica a otros alcoholes de azúcar.

Sin embargo, la compactación de carbonato de calcio puro da como resultado un granulado con una capacidad de unión muy baja, como se ilustra por la fracción muy grande por debajo de 125 μm observada en la Figura 14. Esto significa que por adición de alcohol de azúcar extragranularmente en vez de intragranularmente la mezcla final para formación de comprimidos tendrá propiedades de flujo extremadamente deficientes, que hará la formación de comprimidos a escala de producción muy difícil.

Además se puede observar en la Figura 11 que la adición de Precirol aumenta la resistencia a la trituración sin cambiar la sensibilidad de la resistencia a la trituración para cambios en la fuerza de compresión principal, esto es, Precirol es menos óptimo como aglutinante.

Ejemplo 12

Ensayo de compactabilidad de diferentes alcoholes de azúcar.

Los comprimidos que comprenden sorbitol 110 μm , sorbitol 38 μm , isomalt 27 μm , maltitol, manitol o xilitol se comprimieron en una prensa para comprimidos de un solo punzón Fette Exacta 1/F instrumentada, sólo se registró fuerza de compresión máxima en el punzón superior. Antes de la compresión de cada comprimido, las puntas de punzón y el agujero de la matriz se lubricaron como una suspensión al 5% de estearato de magnesio en acetona. Se dejó evaporar la acetona antes de la compresión del comprimido.

Se pesó el alcohol de azúcar, se transfirió al agujero en la matriz y después se comprimió, véase la Tabla 14. Inmediatamente después de la expulsión, se ensayó en el comprimido la resistencia a la trituración.

Tabla 14

Alcohol de azúcar	Nombre comercial	Peso de comprimido
Sorbitol	Neosorb P100T	530 mg
	Sorbidex P1666BO	400 mg
Isomalt	Isomalt ST-PF	400 mg
Maltitol	Maltisorb P90	400 mg
Manitol	Manitol 60	400 mg
Xilitol	Xilitol CM50	400 mg

Se asumió que las resistencias a la trituración de los comprimidos obtenidos de los alcoholes de azúcar son sustancialmente independientes del tamaño de partícula y esto se ensayó usando sorbitol con dos tamaños de partícula medios diferentes, 38 μm y 110 μm . A partir de la Figura 19 (cada punto es el promedio de tres mediciones) se observa que el supuesto era correcto. Por lo tanto, no se repitió el ensayo de tamaño de partícula para los otros alcoholes de azúcar.

A partir de la Figura 19 se puede ver que sorbitol presenta la mejor compactabilidad que da como resultado la pendiente más inclinada de la correlación entre fuerza de compresión y resistencia a la trituración. Sorbitol va seguido por isomalt mientras maltitol, manitol y xilitol presentan una compactabilidad muy deficiente. Estos resultados soportan los resultados discutidos en el Ejemplo 11 y las Figuras 17-18. Por lo tanto, se puede concluir que los alcoholes de azúcar que tienen una estructura de policristal dan como resultado comprimidos más fuertes cuando se comprimen que los alcoholes de azúcar sin una estructura de policristal.

Ejemplo 13

Impacto sobre la estabilidad de la resistencia a la trituración de los comprimidos de variación de carbonato de calcio y tipo y tamaño de partícula de alcohol de azúcar.

Se fabricaron los comprimidos según el Ejemplo 11. Se ensayó la estabilidad en comprimidos con una resistencia inicial a la trituración entre 70 N y 100 N. Las condiciones para el ensayo de estabilidad fueron almacenamiento en placas de petri abiertas a 25°C/60% (25/60) de humedad relativa (HR) durante 14 días. La resistencia a la trituración se ensayó justo antes de que se iniciara el ensayo de estabilidad y después de 2 días, 7 días y 14 días. La resistencia a la trituración cuando se midió por el uso de una máquina para ensayos de Dureza Schleuniger-2E, n = 10.

Se muestra la estabilidad de la resistencia a la trituración en las Figuras 20-21.

A partir de las Figuras 20 y 21 se observa que para los carbonatos de calcio tanto Scoralite como Merck 2064 sorbitol o isomalt particular fino, mezclado de manera intragranular (tanto fino como grueso), da como resultado comprimidos con una estabilidad satisfactoria de resistencia a la trituración. Sin embargo, el uso de sorbitol grueso da como resultado comprimidos con una disminución en la resistencia a la trituración durante el almacenamiento en placas de petri abiertas a 25°C/60% de HR.

Posibles explicaciones de las diferencias observadas en estabilidad de los comprimidos que contienen sorbitol grueso o sorbitol o isomalt fino (tanto fino como grueso) podían ser lo siguiente: Para obtener comprimidos que contienen sorbitol con la resistencia a la trituración inicial deseada se requirió una fuerza de compresión principal

considerablemente mayor para comprimidos que contenían sorbitol grueso comparado con fino. Incluso aunque los comprimidos a base de sorbitol grueso fueron menos porosos, la resistencia a la trituración descendió considerablemente durante los dos primeros días de ensayo de estabilidad. Esto podía estar causado por una distribución mucho menos homogénea del sorbitol grueso en el comprimido.

- 5 Para isomalt el uso de partículas finas o gruesas en ambos casos conduce a comprimidos con estabilidad de la resistencia a la trituración satisfactoria. Esto podía estar causado por el hecho de que isomalt es considerablemente menos higroscópico comparado con sorbitol.

Ejemplo 14

Fabricación de comprimidos que contienen carbonato de calcio.

- 10 Se fabricaron comprimidos según el Ejemplo 1 con las excepciones descritas a continuación. La compactación con rodillo se llevó a cabo en todos los casos sobre carbonato de calcio y sorbitol, donde se mezclaron después de los otros excipientes enumerados. Se aplicó el líquido de película como se describe a continuación.

Formulación del comprimido:

Tabla 15

Materia prima	Cantidad por comprimido			
	2 [mg]	[%]	3 [mg]	[%]
Carbonato de calcio Scoralite	1.250	72,2	1.250,0	71,9
Sorbitol P 1666B0	385,5	22,3	385,5	22,2
Celulosa microcristalina Tipo 101	75	4,3	75	4,3
Acesulfamo de potasio	1	0,1	1,0	0,1
Polvo Sabor Limón			7,5	0,4
Estearato de magnesio	6	0,3	6	0,3
Peso de comprimido [mg]	1.717,5		1.725,0	
Líquido película *				
Hipromelosa 15	7,16	0,4	7,19	0,4
Líquido película *				
Talco	4,30	0,2	4,31	0,2
Propilenglicol	1,43	0,1	1,44	0,1
Agua, purificada	130,28		130,81	

- 15 El granulado se comprimió en una Fette PT1090 usando punzones con forma de cápsula (9,4 mm x 18,9 mm).

El líquido de película se aplicó sobre los comprimidos en un Accella Coater 150 (Manesty Inc.), por uso de los siguientes parámetros:

* Temperatura del aire de entrada 50°C

* Temperatura del aire de salida 45°C

- 20 * Recipiente rad/s 0,2 (rpm 2,2)

* tamaño de lote 75 kg

Los comprimidos obtenidos presentaron una resistencia a la trituración de 133 N y un tiempo de disgregación por debajo de 12 minutos.

Ejemplo 15

Fabricación de comprimidos que contienen carbonato de calcio.

Se fabricó un granulado según el Ejemplo 14 con las siguientes excepciones:

Tabla 16

Materia prima	Cantidad comprimido [mg]	por	Cantidad comprimido [%]	por
Carbonato de calcio, Scoralite	1.250,0		72,26	
Sorbitol 38 µm	385,0		22,26	
Celulosa microcristalina Tipo 101	56,0		3,24	
Croscarmelosa de sodio	20,0		1,16	
Estearato de magnesio	6,0		0,35	
Acesulfamo Potasio	1,0		0,06	
Polvo sabor limón	7,5		0,43	
Vitamina D3	4,4		0,25	
Total	1.729,9		100,00	
Líquido de recubrimiento				
Hipromelosa 15	7,2			
Talco	4,3			
Propilenglicol	1,4			
Agua, purificada	131,2			
Total	1.742,9			

5 El granulado se comprimió en una Fette PT 2090 usando punzones con forma de cápsula (9,4 mm x 18,9 mm).

Los comprimidos se recubrieron en un O'Hara FC-660 (O'Hara), por uso de los siguientes parámetros:

* Temperatura del aire de entrada 50 °C

* Temperatura del producto 45 °C

* Recipiente 0,2 rad/s (rpm 2,0)

10 * Flujo de aire del procedimiento 8.000 m³

* Caudal líquido 300 g/min

* tamaño de lote 600 kg

Los comprimidos obtenidos tuvieron una resistencia a la trituración de 135 N y un tiempo de disgregación por debajo de 2 minutos.

15 Ejemplo 16

Impacto sobre las propiedades sensoriales del uso de alcoholes de azúcar y sabores.

Kalcipos®-D

Ingredientes según el fabricante:

- Carbonato de calcio

- Vitamina D₃
- Maltodextrina
- Croscarmelosa de sodio
- Gelatina
- 5 - Sacarosa
- Almidón de maíz
- Dióxido de silicio coloidal
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa
- 10 - Macrogol 6000
- Parafina
- Aceite de soja hidratado
- Aceite de semilla de algodón hidratado

15 La comparación sensorial se ha realizado entre el Kalcipos®D descrito anteriormente y los comprimidos fabricados como se describe en el Ejemplo 15.

El ensayo se ha realizado como un ensayo de comparación pareado según ISO - 5495, por uso de 8 personas instruidas. Esto mostrará si hay una diferencia significativa entre la referencia (Kalcipos®D) y los comprimidos del Ejemplo 15, a un nivel de cinco %.

Los productos se han comparado con respecto a las siguientes propiedades:

- 20 * Dulzor
- * Sabor limón
- * Naturaleza cretácea

25 Los resultados conformaron una diferencia significativa con respecto a las tres propiedades mostrando más dulzor, más sabor a limón y menos naturaleza cretácea para los comprimidos del Ejemplo 15, cuando se compara a Kalcipos®D.

Ejemplo 17

Fabricación de comprimidos que contienen carbonato de calcio.

Los comprimidos se fabricaron de acuerdo con el Ejemplo 14 con las siguientes fórmulas:

Tabla 17

Materia prima	[% p/p]
Carbonato de calcio, Scoralite	60 - 94
Sorbitol 38 µm o Isomalt 27 µm	5 - 30
Celulosa microcristalina Tipo 101	0 - 10
Croscarmelosa de sodio	0 - 5
Acesulfamo de potasio	0,1
Polvo Sabor Limón 501162	0 - 2
Estearato de magnesio	0,3 - 1

ES 2 523 148 T3

Las cantidades individuales se ajustan a fin de que cada composición contenga 1.250 mg de carbonato de calcio y que la cantidad total no exceda de 100%. Los comprimidos se comprimen por el uso de diseño de punzón:

* Cóncavo superficial redondo 16 mm

* Copa de compuesto redonda 14 mm

5 * En forma de cápsula 9,4 x 18,9 mm

* En forma de cápsula 8,6 x18,9 mm

10 en una Fette PT 2090 consiguiendo comprimidos con una resistencia a la trituración por encima de 70 N y un tiempo de disgregación por debajo de 15 minutos para comprimidos que contienen croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,5 % o más (dichos comprimidos se destinan a la ruta oral por tragado). Opcionalmente se puede aplicar un recubrimiento soluble en agua estándar (tal como un recubrimiento tradicional conocido por un experto en la materia) a los comprimidos, en cuyo caso el tiempo de disgregación debería estar por debajo de 30 minutos.

Sí los comprimidos sólo se destinan a mascar el tiempo de disgregación no es importante.

Ejemplo 18

15 Investigación del impacto de diferentes métodos de producción sobre el tamaño de los comprimidos de carbonato de calcio.

Este experimento se llevó a cabo en gran producción con un tamaño de lote de aprox. 40.000 comprimidos. El experimento se realizó para investigar si la técnica usada para fabricar el granulado para el producto tenía algún impacto sobre las dimensiones de los comprimidos, especialmente la altura del comprimido.

20 Las técnicas en cuestión fueron:

i) Granulación en lecho fluido y

ii) Compactación con rodillo.

	Materia prima	Lecho fluido	Compactación con rodillo
		Lote 1 por 1.000 comprim. [g]	Lote 2 por 1.000 comprim. [g]
I	Carbonato de calcio Scoralite	1.250,0	1.250,0
II	Sorbitol 38 µm	-	385,5
III	Sorbitol 110 µm	390,0	-
IV	Povidona K 90	36,4	-
V	Celulosa microcristalina Tipo 101	-	75,0
VI	Acesulfamo Potasio	-	1,0
VII	Aspartamo	1,0	
VIII	Sabor limón	-	7,5
IX	Sabor limón granulado	50,68	-
X	Estearato de magnesio	6,0	6,0
X	Agua purificada	73,0	-
	Peso de comprimido	1.734,08	1.725,0

25 Fabricación de lote 1:

El fluido de granulación se fabrica disolviendo IV en XI. Se hace pasar III por un tamiz adecuado y se mezcla con I

en un granulador de lecho fluido Glatt. La mezcla de polvo se granula pulverizando el fluido de granulación sobre el lecho de polvo mientras está en curso el procedimiento de fluidización. Las partes restantes de los excipientes VII, IX y X se mezclan a granulado y se comprimen los comprimidos por el uso de una Fette PT1090 y diseño de punzón con forma de cápsula (9,4 x 18,9 mm).

5 Fabricación de lote 2

Se hace pasar II por un tamiz adecuado y se mezcla junto con I en un mezclador de alto cizallamiento 220 I durante 1 min a velocidad del impulsor de 11,5 rad/s (110 rpm) y velocidad de la picadora 157 rad/s (1.500 rpm).

10 Se gránulo la mezcla de polvo usando una compactadora de rodillos según el ejemplo 1. Los excipientes restantes V, VI, VIII y X se mezclan por el uso de un mezclador de alto cizallamiento (Diosna P250) con baja velocidad del impulsor sin picadora durante 60 segundos y finalmente se comprimieron los comprimidos por el uso de una Fette PT1090 y diseño de punzón con forma de cápsula (9,4 x 18,9 mm).

	Fuerza de compresión [kN]	Altura del comprimido [mm]	Longitud del comprimido [mm]
Lote 1	19,9	7,40	19,04
Lote 2	20,9	7,16	19,07

La comparación del lote 1 y 2 muestra que se obtiene la altura de comprimido más pequeño por compactación con rodillo.

15 Ejemplo 19

Estabilidad de los comprimidos de carbonato de calcio.

Este experimento se llevó a cabo en gran producción con un tamaño de lote de aprox. 693.000 comprimidos. Se fabricaron 3 lotes.

20 El experimento se realizó para investigar la estabilidad de los comprimidos recubiertos en placas de petri abiertas y la reproducibilidad de la resistencia a la trituración durante tres intervalos de mezcla.

Composición: Cantidades por comprimido.

Tabla 18

Materia prima	[mg]	[%]
Carbonato de calcio, Scoralite	1.250	72,26
Sorbitol 38 µm	385	22,26
Celulosa microcristalina, tipo M101	56,0	3,24
Croscarmelosa de sodio	20,0	1,16
Acesulfamo de Potasio	1,0	0,06
Sabor Limón	7,5	0,43
Vitamina D3	4,4	0,25
Estearato de magnesio	6,0	0,35
Peso de comprimido [mg]	1.729,9	
Recubrimiento		
Hipromelosa 15	7,2	
Talco	4,3	
Propilenglicol	1,4	
Peso de comprimido [mg]	1.729,9	
Agua, purificada	131,2	

(continuación)

Materia prima	[mg]	[%]
Peso total [mg]	1.742,9	

El lote se fabricó según la siguiente descripción:

Premezcla y compactación con rodillo.

Se añade carbonato de calcio a un mezclador de volteo.

- 5 Se tamiza sorbitol por un tamaño de tamiz de 2,0 mm y se transfiere al mezclador de volteo. Se premezclan carbonato de calcio y sorbitol en el mezclador de volteo. Tiempo de mezcla 15 min, velocidad 0,6 rad/s (6 rpm).

La premezcla se compacta con rodillo con rodillos de estrías, tamaño del tamiz 1,5 mm. Ajustes: Abertura 3,5 mm, Fuerza 12 kN/cm, Velocidad del rodillo 1,6 rad/s (15 rpm).

Mezcla

- 10 El resto de los excipientes, con la excepción de estearato de magnesio se mezcló al granulado en un mezclador de volteo usando velocidad 0,6 rad/s (6 rpm) y el tiempo de mezcla para los tres lotes fue de acuerdo con la Tabla 19.

Tabla 19: Intervalos de mezcla

	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Tiempo de mezcla	20 minutos	30 minutos	40 minutos

Se mezcló estearato de magnesio durante 5 minutos, velocidad 0,6 rad/s (6 rpm).

Formación de comprimidos

- 15 Se comprime el granulado en una prensa para comprimidos Fette 2090 mediante el uso de un diseño de punzón con forma de cápsula (18,9 x 9,4 mm) consiguiendo una resistencia a la trituración de 110 N.

Recubrimiento

Los parámetros de recubrimiento son como se describe en el Ejemplo 15.

La cantidad de película aplicada es correspondiente a una ganancia de peso teórica de 0,75 %.

- 20 Se han realizado estudios de estabilidad en placas de petri abiertas almacenadas a 25°C/60% de HR. Los resultados se muestran en la Figura 22. Aun cuando se ha usado sorbitol con un tamaño medio de partícula de 38 µm se observa una disminución. Esta disminución es similar a la de comprimidos a base de sorbitol 110 µm del Ejemplo 13. La disminución es debida a la adición de excipientes extra. Sin embargo, la resistencia a la trituración es suficientemente alta para permitir la manipulación y es, por lo tanto, aceptable.

- 25 Ejemplo 20

Impacto de superdisgregante sobre ingestión de agua.

Una mezcla de 72,26% de carbonato de calcio (Scoralite) y 22,26 % de sorbitol (38 µm) se compactaron con Rodillo como se describe en el Ejemplo 18.

El granulado compactado con rodillo se mezcló con los siguientes ingredientes:

Tabla 20. Composición de ensayo 1 y 2 basada en el contenido de comprimidos solos:

	Excipientes	Ensayo 1	Ensayo 2
I	Granulado compactado con rodillo del ejemplo 18	1.635,5 mg	1.635,5 mg
II	Celulosa microcristalina Tipo 101	75,0 mg	75,0 mg

(Continuación)

	Excipientes	Ensayo 1	Ensayo 2
III	Croscarmelosa de sodio	17,3 mg	
VI	Estearato de magnesio	6,0 mg	6,0 mg
	Peso del Comprimido:	1.733,8 mg	1.716,5 mg

Se comprimen los comprimidos por el uso de diseño de punzón con forma de cápsula (9,4 x 18,9 mm).

Se lleva a cabo el recubrimiento de los comprimidos basándose en la siguiente composición:

	Excipientes	% (p/p)
I	Hipromelosa 15	2,5
II	Talco	1,5
III	Propilenglicol	0,5
IV	Agua purificada	95,5

- 5 Se llevó a cabo recubrimiento en una máquina de recubrimiento de escala laboratorio (Combi Cota, Niro, Dinamarca) usando los siguientes parámetros:

Temperatura de aire de entrada: 48 - 50°C

Caudal líquido 3 - 4 gramos/min

Presión de pulverización: 0,2 MPa (2 bar)

- 10 Se ensayaron los comprimidos en un equipo DVS (Sorción Dinámica de Vapor, por sus siglas en inglés) (Sistema de Medición de Superficie, RU) a 25°C y 60% de HR. Cada ensayo estaba basado en 5 comprimidos. El resultado se muestra en la Figura 23. A partir de la Figura 23 se puede observar que la adición de un superdisgregante sólo da como resultado un aumento de poca importancia en absorción de agua, que significa que sólo se tiene que esperar un impacto de poca importancia sobre la estabilidad de las propiedades técnicas de los comprimidos a partir de la
- 15 adición de un superdisgregante.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un material en forma de partículas que comprende una pastilla preparada por compactación con rodillo de una composición que comprende uno o más compuestos que contienen calcio conformados de manera regular como sustancia activa y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables con una microestructura, en el que uno o más alcoholes de azúcar presentan un tamaño medio de partícula $D(v; 0,5)$ de a lo sumo 150 μm tal como, por ej., a lo sumo 110 μm , a lo sumo 100 μm , a lo sumo 90 μm , a lo sumo 80 μm , a lo sumo 70 μm , a lo sumo 60 μm , a lo sumo 50 μm , a lo sumo 40 μm , a lo sumo 30 μm , a lo sumo 20 μm o 10 μm .
- 10 2. Un material en forma de partículas según la reivindicación 1, en el que el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable - cuando se comprime en comprimidos que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar - presenta una pendiente de correlación entre resistencia a la trituración, medida en N y presión de compresión, medida en N, de 7×10^{-3} o más tal como, por ej., en un intervalo de desde 10×10^{-3} a 30×10^{-3} .
- 15 3. Un material en forma de partículas según la reivindicación 1 ó 2, en el que el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable presenta propiedades de unión.
- 15 4. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que uno o más compuestos que contienen calcio están en forma de cristales con una superficie específica por debajo de 1,5 m^2/h tal como, por ej., 1,3 m^2/h o menor, 1,1 m^2/h o menor, 0,9 m^2/h o menor, 0,7 m^2/h o menor.
- 20 5. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en el material en forma de partículas es al menos 5% p/p tal como, por ej., al menos 10% p/p, al menos 15% p/p o al menos 20% p/p.
- 20 6. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado presenta un tamaño medio de partícula en un intervalo de desde 5 a 150 μm tal como, por ej., de 5 a 110 μm o de 5 a 80 μm .
- 25 7. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el alcohol de azúcar es sorbitol o isomalt o mezclas de los mismos.
- 25 8. Un material en forma de partículas según la reivindicación 7, en el que el alcohol de azúcar es sorbitol.
9. Un material en forma de partículas según la reivindicación 8, en el que el tamaño medio de partícula está en un intervalo de desde 25 a 50 μm tal como, por ej., de 35 a 45 μm o de 30 a 45 μm .
10. Un material en forma de partículas según la reivindicación 7, en el que el alcohol de azúcar es isomalt.
- 30 11. Un material en forma de partículas según la reivindicación 10, en el que el tamaño medio de partícula está en un intervalo de desde 20 a 50 μm tal como, por ej., de 25 a 35 μm o de 20 a 35 μm .
12. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste en: manitol, xilitol, maltitol, inositol, lactitol y mezclas de los mismos.
- 35 13. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una mezcla de sorbitol y xilitol.
14. Un material en forma de partículas según la reivindicación 14, en el que la relación en peso entre sorbitol y xilitol está en un intervalo de desde 1:0,1 a 1:1,5 tal como, por ej., 1:1.
15. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una mezcla de isomalt y xilitol.
- 40 16. Un material en forma de partículas según la reivindicación 15, en el que la relación en peso entre isomalt y xilitol está en un intervalo de desde 1:0,1 a 1:1,5 tal como, por ej., 1:1.
17. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto que contiene calcio es una sal de calcio.
- 45 18. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sal de calcio es carbonato de calcio.
19. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el contenido en el compuesto que contiene calcio en el material en forma de partículas está en un intervalo de desde 40% a 100% p/p tal como, por ej., de 45% a 98% p/p, de 50% a 95% p/p, de 55% a 90% p/p o al menos 60% p/p, al menos 65% p/p, al menos 70% p/p o al menos 75% p/p.

20. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que una foto de SEM del material en forma de partículas - cuando se comprime en un comprimido - muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable está en íntimo contacto con las superficies de los cristales de uno o más compuestos que contienen calcio.
- 5 21. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables, o una o más sustancias terapéuticamente, profilácticamente y/o diagnósticamente activas.
22. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además vitaminas o minerales tales como vitamina D o una vitamina K o Magnesio.
- 10 23. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende uno o más segundos compuestos que contienen calcio seleccionados del grupo que consiste en: citrato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio incluyendo fosfato tricálcico, gluconato de calcio, bisglicino de calcio, citrato - maleato de calcio, hidroxiapatito incluyendo solvatos y mezclas de los mismos.
- 15 24. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que presenta tal capacidad para fluir que - cuando se preparan comprimidos a partir del material en forma de partículas opcionalmente mezclado con a lo sumo 10% p/p tal como, por ej., a lo sumo 7,5% p/p o a lo sumo 5% p/p de un antiapelmazante usando una máquina para fabricar comprimidos que funciona a al menos 300 comprimidos por min - la variación de la masa de los comprimidos obtenidos cumple los requerimientos proporcionados en Ph. Eur.
- 20 25. Un material en forma de partículas según la reivindicación 24, en el que el tiempo de permanencia durante la preparación de los comprimidos es a lo sumo 1 s.
26. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene de 60 a 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de 5 a 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, siempre que la suma no exceda de 100% p/p.
- 25 27. Un material en forma de partículas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene de 60 a 94% p/p tal como, por ej., de 65% a 80% p/p del compuesto que contiene calcio, de 5 a 35% p/p tal como, por ej., de 15 a 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de 1 a 15% p/p de uno o más excipientes y/o sustancias activas farmacéuticamente aceptables, siempre que la suma de ingredientes ascienda a 100% p/p.
- 30 28. Un material en forma de partículas según la reivindicación 27, que contiene de 65% a 80% p/p tal como, por ej., de 70% a 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de 15% a 25% p/p tal como, por ej., de 20 a 25% p/p de sorbitol o isomalt o mezclas de los mismos.
29. Una forma farmacéutica sólida que comprende un material en forma de partículas como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y, opcionalmente, uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.
30. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 29 para administración oral.
- 35 31. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 29 ó 30, en forma de una forma farmacéutica de única unidad o una de múltiples unidades.
32. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 31, en forma de comprimidos, cápsulas, sobrecitos, perlas, gránulos o similares.
33. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 32 en forma de comprimidos.
- 40 34. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-33, que contiene una cantidad de uno o más compuestos que contienen calcio que corresponde a, de 250 a 1.000 mg de calcio.
35. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-34, en la que la cantidad de uno o más compuestos que contienen calcio corresponde a, de 400 a 600 mg de calcio.
- 45 36. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-35, en la que la concentración total de uno o más compuestos que contienen calcio en la forma farmacéutica está en un intervalo de desde 40% a 99% p/p tal como, por ej., de 45% a 98% p/p, de 50% a 95% p/p, de 55% a 90% p/p o al menos 60% p/p, al menos 65% p/p, al menos 70% p/p.
37. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-36, en la que la concentración total del material en forma de partículas contenido en la forma farmacéutica es de 65% a 100% p/p tal como, por ej., de 70% a 98% p/p, de 75% a 95% p/p, de 80% a 95% o de 85% a 95% p/p.
- 50 38. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-37, que contiene de 60% a 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de 5% a 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, siempre

que la suma no exceda de 100% p/p.

- 5 39. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-38, que contiene de 60 a 94% p/p tal como, por ej., de 65% a 80% p/p del compuesto que contiene calcio, de 5 a 35% p/p tal como, por ej., de 15 a 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de 1 a 15% p/p de uno o más excipientes y/o sustancias activas farmacéuticamente aceptables, siempre que la suma de ingredientes ascienda a 100% p/p.
40. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-39, en la que una foto de SEM de una superficie fracturada de la forma farmacéutica sólida muestra que una superficie de una partícula deformada de alcohol de azúcar está en íntimo contacto con las superficies de los cristales de uno o más compuestos que contienen calcio.
- 10 41. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-40 en forma de comprimidos, en la que la resistencia a la trituration de los comprimidos cuando se almacenan en placas de petri abiertas a 25 °C y 60% de HR a lo sumo cambia 50% tal como, por ej., a lo sumo 40%, a lo sumo 30%, a lo sumo 20%, a lo sumo 15%, a lo sumo 10% durante un periodo de tiempo que empieza 5 días después de la fabricación y se mantiene durante el periodo de almacenamiento restante un mes, preferible 3 meses.
- 15 42. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-41, en forma de comprimido masticable, chupable y/o tragable.
43. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 42, que presenta un gusto aceptable con respecto a dulzor, sabor y naturaleza cretácea cuando se ensaya por un equipo de pruebas sensoriales profesional/experto de al menos 6 personas.
- 20 44. Una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 29-43, que comprende un edulcorante seleccionado del grupo que consiste en: dextrosa, fructosa, glicerina, glucosa, isomalt, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, alitame, aspartamo, acesulfamo de potasio, ácido ciclámico, sal de ciclamato, neohesperidina dihidrocalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina y mezclas de los mismos.
- 25 45. Un procedimiento para la preparación de un material en forma de partículas como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-28, el procedimiento comprende compactación con rodillo de una composición que comprende un compuesto que contiene calcio conformado regularmente y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables con una microestructura.
- 30 46. Un procedimiento según la reivindicación 45, en el que el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable - cuando se comprime en comprimidos que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar - presenta una pendiente de correlación entre resistencia a la trituration, medida en N y presión de compresión, medida en N, de 7×10^{-3} o más tal como, por ej., en un intervalo de desde 10×10^{-3} a 30×10^{-3} .
47. Un procedimiento según la reivindicación 45 ó 46, en el que el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable presenta propiedades de unión.
- 35 48. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-47, en el que uno o más compuestos que contienen calcio están en forma de cristales como una conformación redondeada o una cúbica.
49. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-48, en el que el compuesto que contiene calcio es una sal de calcio.
- 40 50. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-49, en el que la sal de calcio es carbonato de calcio.
51. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-50, en el que la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en la composición que se somete a compactación con rodillo es al menos 5% p/p tal como, por ej., al menos 10% p/p, al menos 15% p/p o al menos 20% p/p.
- 45 52. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-51, en el que el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado presenta un tamaño medio de partícula de a lo sumo 150 μm tal como, por ej., a lo sumo 110 μm , a lo sumo 100 μm , a lo sumo 90 μm , a lo sumo 80 μm , a lo sumo 70 μm , a lo sumo 60 μm , a lo sumo 50 μm , tal como, por ej., 40 μm .
- 50 53. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-52, en el que el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado presenta un tamaño medio de partícula en un intervalo de desde 5 a 150 μm tal como, por ej., de 5 a 110 μm o de 5 a 80 μm .
54. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-53, en el que el alcohol de azúcar es sorbitol o isomalt o mezclas de los mismos.

55. Un procedimiento según la reivindicación 54, en el que el alcohol de azúcar es sorbitol.
56. Un procedimiento según la reivindicación 55, en el que el tamaño medio de partícula de sorbitol está en un intervalo de desde 25 a 50 μm , tal como, por ej., de 35 a 45 μm .
57. Un procedimiento según la reivindicación 54, en el que el alcohol de azúcar es isomalt.
- 5 58. Un procedimiento según la reivindicación 57, en el que el tamaño medio de partícula de isomalt está en un intervalo de desde 20 a 50 μm , tal como, por ej., de 25 a 35 μm .
59. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-58, en el que la composición que se somete a compactación con rodillo contiene de 60 a 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de 5 a 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, siempre que la suma no exceda de 100% p/p.
- 10 60. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-59, en el que la composición que es compactada con rodillo contiene de 60 a 94% p/p tal como, por ej., de 65% a 80% p/p del compuesto que contiene calcio, de 5 a 35% p/p tal como, por ej., de 15 a 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de 1 a 15% p/p de uno o más excipientes y/o sustancias activas farmacéuticamente aceptables, siempre que la suma de los ingredientes ascienda a 100% p/p.
- 15 61. Un procedimiento según la reivindicación 60, en el que la composición contiene de 65% a 80% p/p tal como, por ej., de 70% a 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de 15% a 25% p/p tal como, por ej., de 20 a 25% p/p de sorbitol o isomalt o mezclas de los mismos.
62. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-61, en el que en el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado se rompen los terrones antes de mezclarlo con el compuesto que contiene calcio.
- 20 63. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-62, que comprende además una etapa de mezclar a la composición que se ha sometido a compactación con rodillo uno o más excipientes o aditivo y/o una o más sustancias activas farmacéuticamente aceptables.
64. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 45-63, que comprende además una etapa de moldeado del material en forma de partículas obtenido en una forma farmacéutica sólida.
- 25 65. Un procedimiento según la reivindicación 64, en el que la forma farmacéutica sólida es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 29-44.
66. Un procedimiento para preparar un comprimido que comprende un compuesto que contiene calcio, el procedimiento comprende:
- 30 i) preparar un material en forma de partículas como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-28,
- ii) opcionalmente mezclar uno o más excipientes o aditivo y/o una o más sustancias activas farmacéuticamente aceptables y
- iii) comprimir el material en comprimidos.
- 35 67. Un procedimiento según la reivindicación 66, en el que la compresión en la etapa iii) se realiza a una fuerza de compresión que se ajusta con respecto al diámetro y la altura deseada del comprimido a fin de que la fuerza de compresión aplicada sea a lo sumo 80 kN tal como, por ej., a lo sumo 70 kN, a lo sumo 60 kN, a lo sumo 50 kN, a lo sumo 40 kN, a lo sumo 30 kN o a lo sumo 20 kN, cuando se obtienen comprimidos que tienen un diámetro de aproximadamente 16 mm y una altura resultante de a lo sumo 10 mm tal como, por ej., 9 mm, 8 mm o 7 mm.
68. Un procedimiento según las reivindicaciones 66 ó 67, para la preparación de un comprimido que comprende:
- 40 i) carbonato de calcio
- ii) sorbitol y/o isomalt,
- iii) una vitamina D y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
69. Un procedimiento según la reivindicación 68, en el que el comprimido comprende:
- 45 i) de 50% a 90% p/p de carbonato de calcio,
- ii) de 5 a 30% p/p de sorbitol y/o isomalt,

iii) de 0,01 a 1% p/p de una vitamina D y

iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición de que la cantidad total de ingredientes corresponda a 100% p/p.

Figura 1

Uso de sorbitol intragranular, extragranular o sin sorbitol como aglutinante.

Investigación de la dureza de los comprimidos como una función de la presión de compresión.

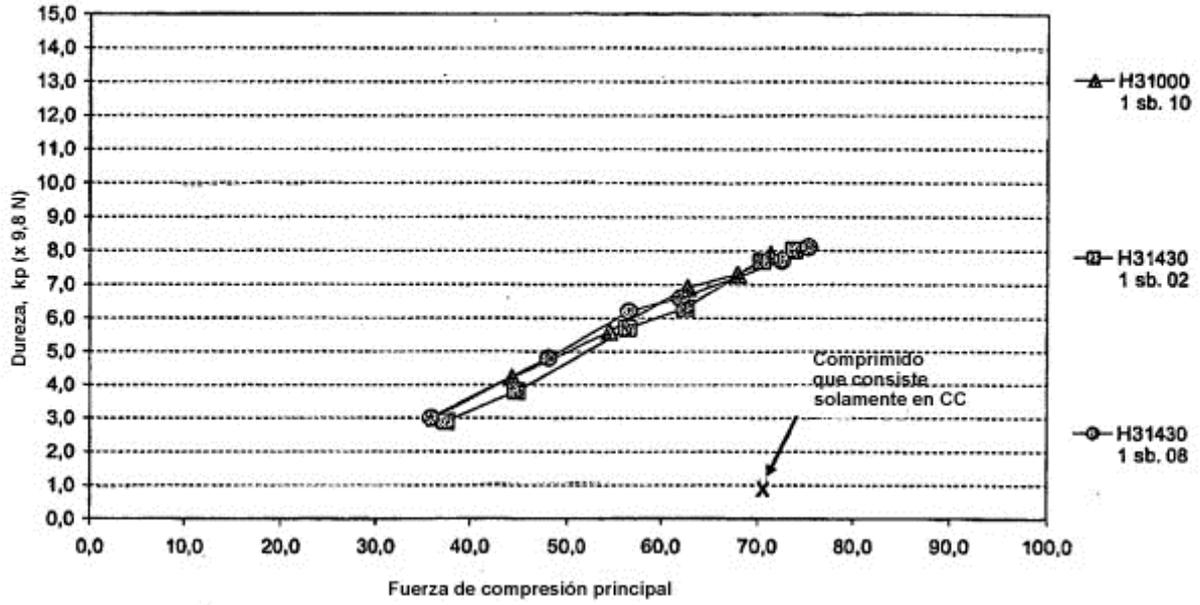


Figura 2

Impacto de la fuerza de compactación sobre la distribución de tamaño de partícula.

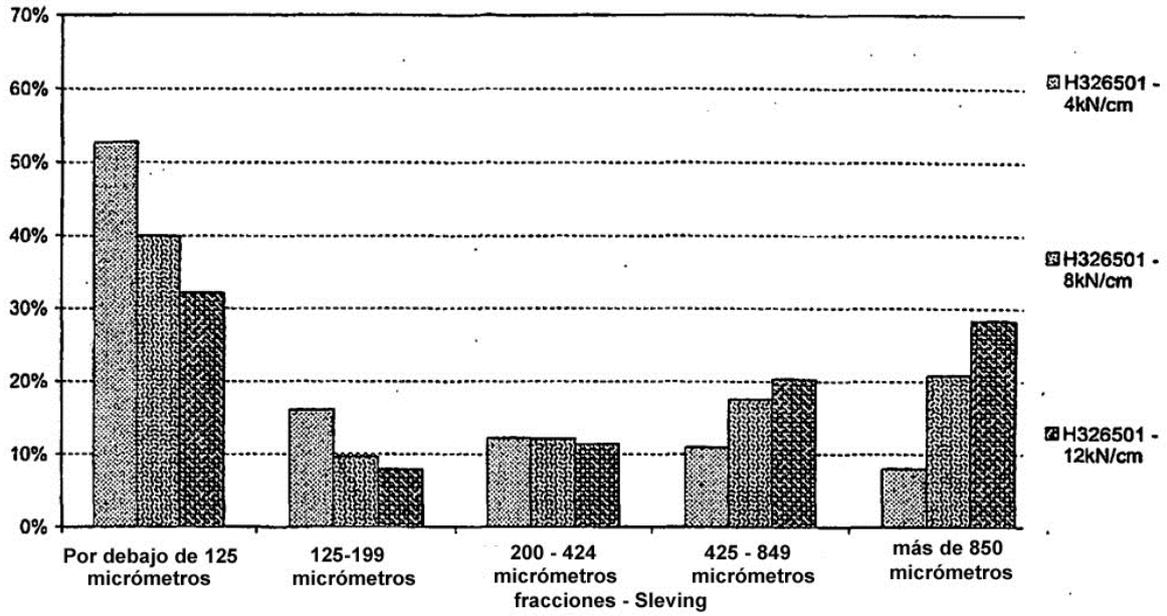


Figura 3.
Impacto sobre dureza del comprimido de variaciones en distribución de tamaño de partícula de granulado.

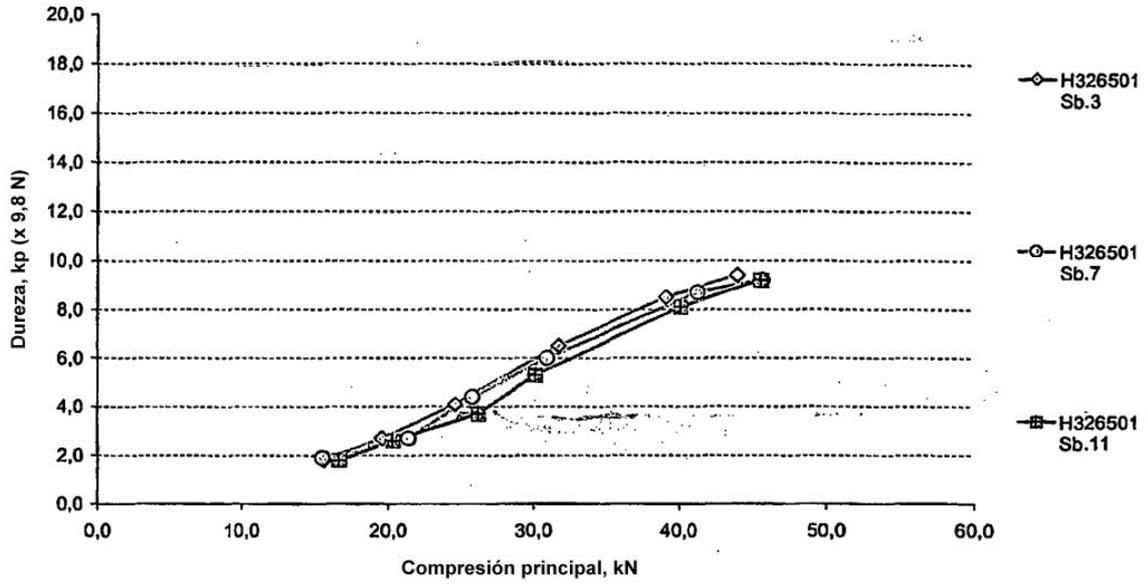


Figura 4
 Variación en tamaño de partícula de sorbitol.
 Investigación de dureza de los comprimidos como una función de presión de compresión.

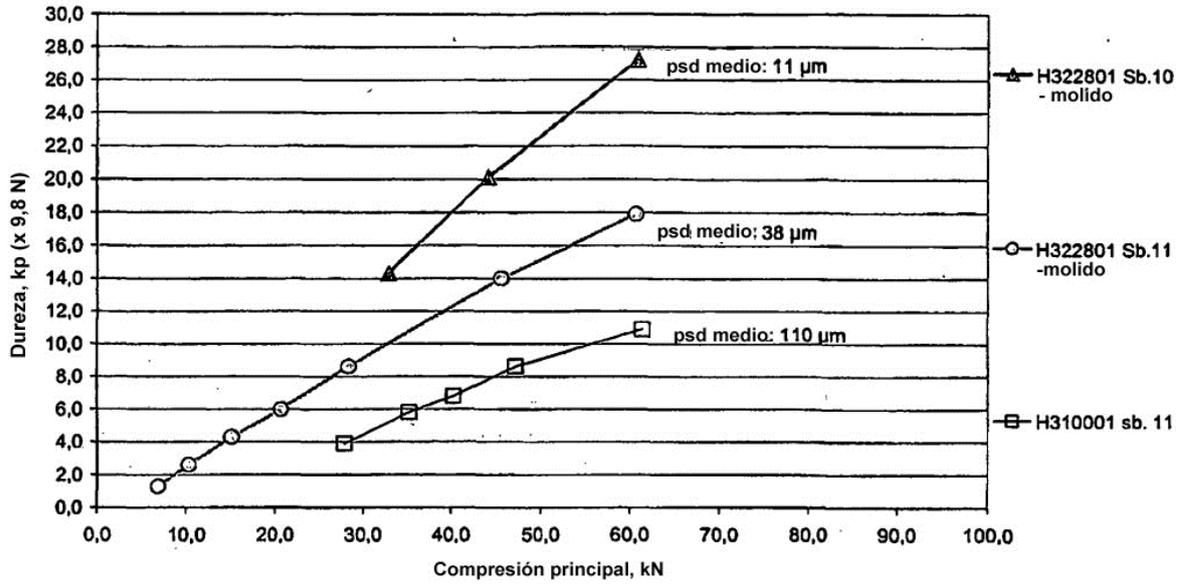


Figura 5.
Variación en cantidad de sorbitol y adición de cmc.
Investigación de dureza de los comprimidos como una función de presión de compresión.

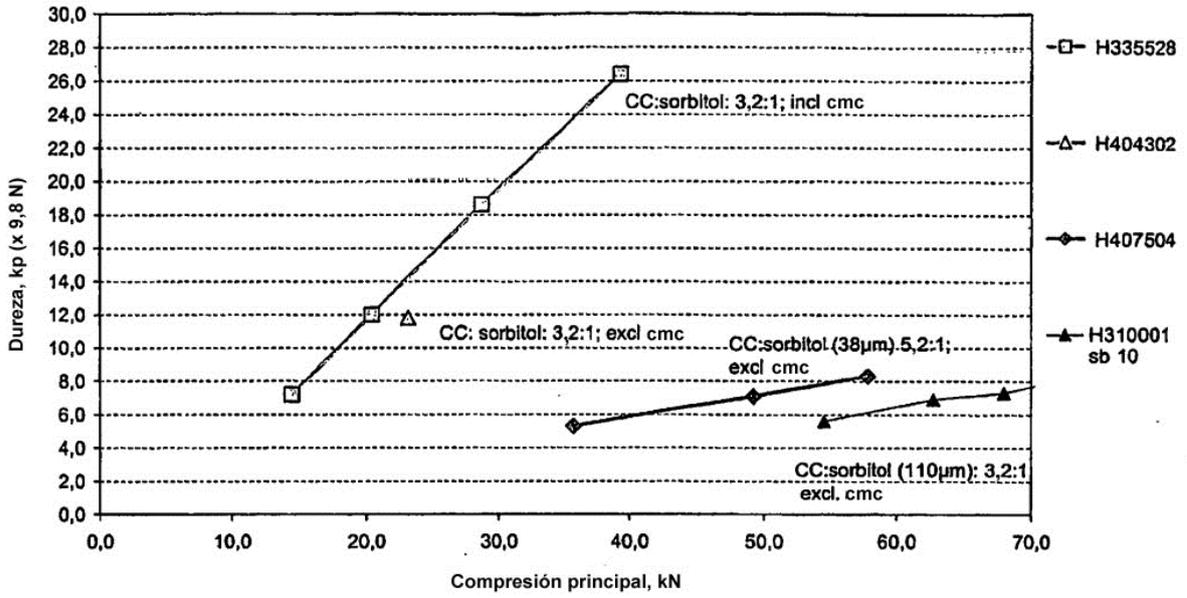


Figura 6.
Impacto de contenido en humedad de aire circundante sobre la dureza de los comprimidos.

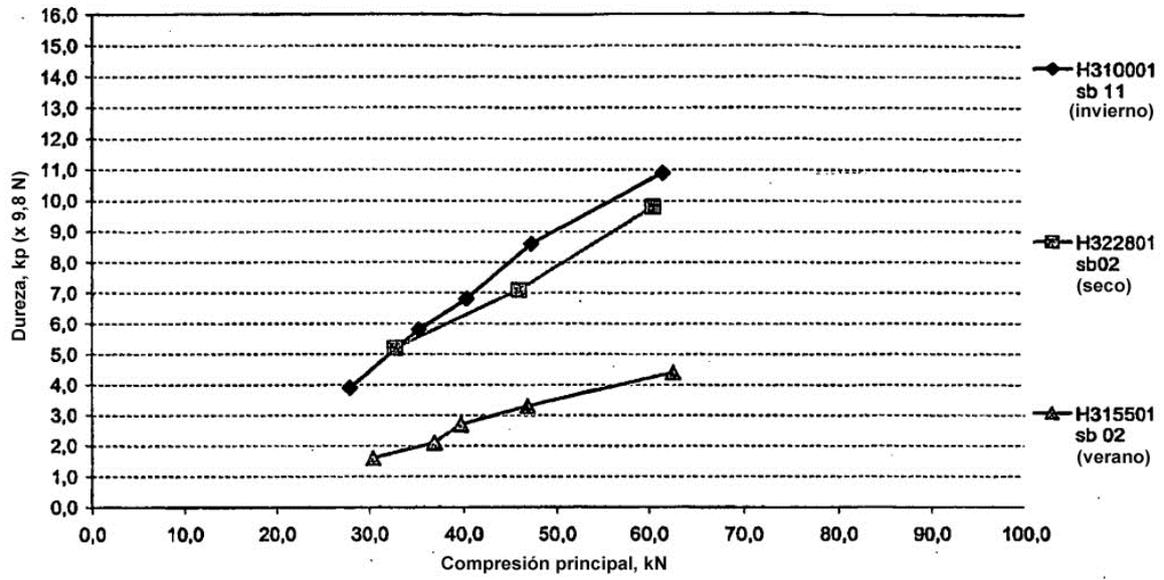


Figura 7.
Impacto sobre la dureza de los comprimidos de variaciones en forma de cristales de Calcio

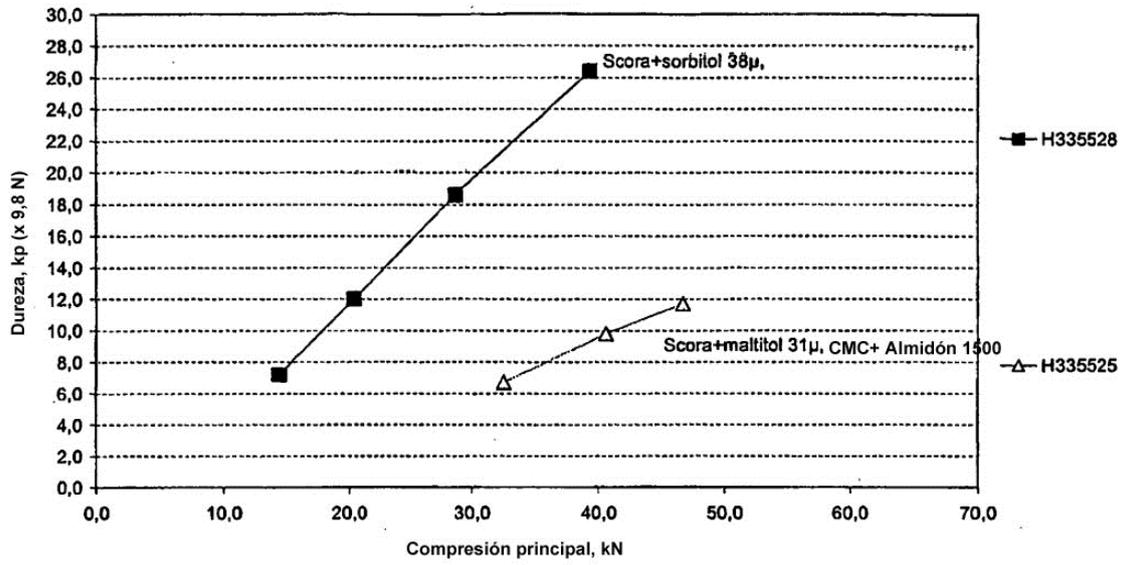


Figura 8
Impacto sobre dureza de los comprimidos de omitir la rotura de terrones de 38 μm de sorbitol.

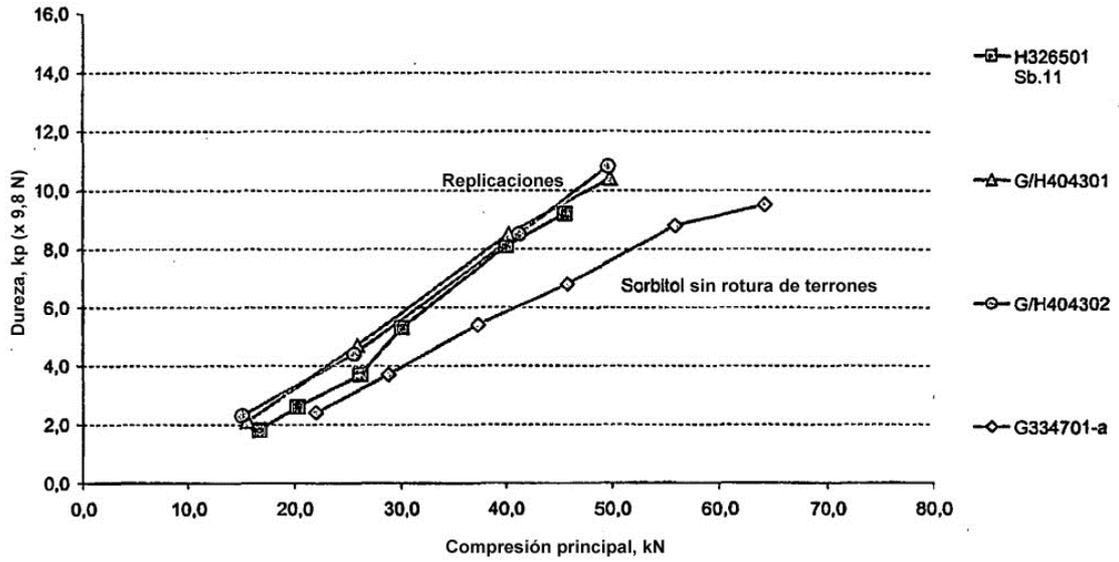


Figura 9

Variación en psd granulado

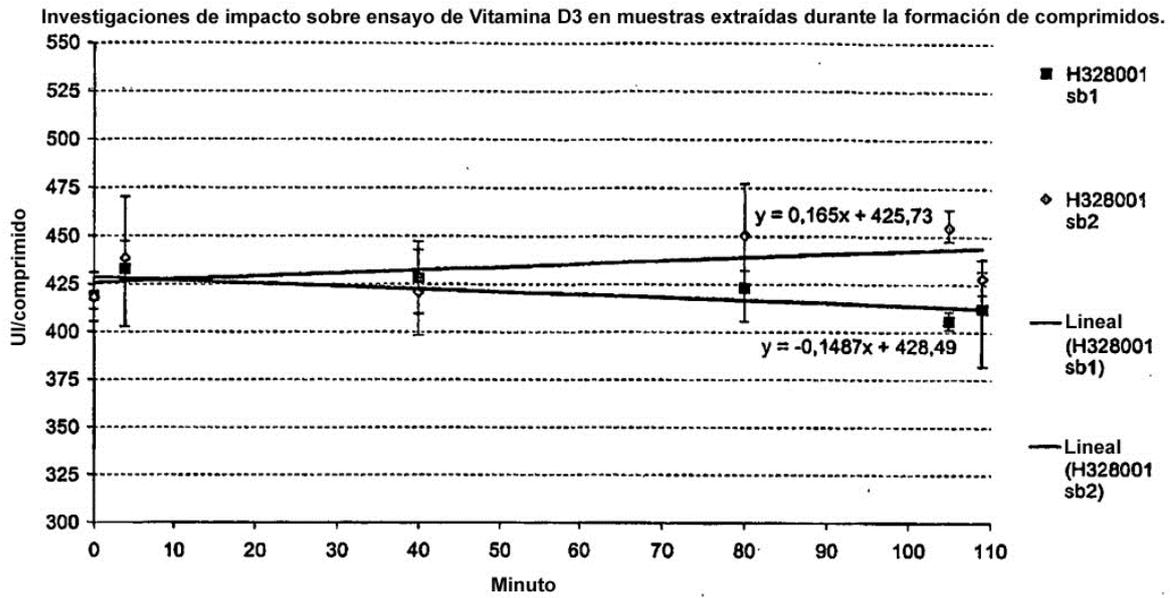


Figura 10
Impacto sobre la dureza de los comprimidos de mezcla de PVP30

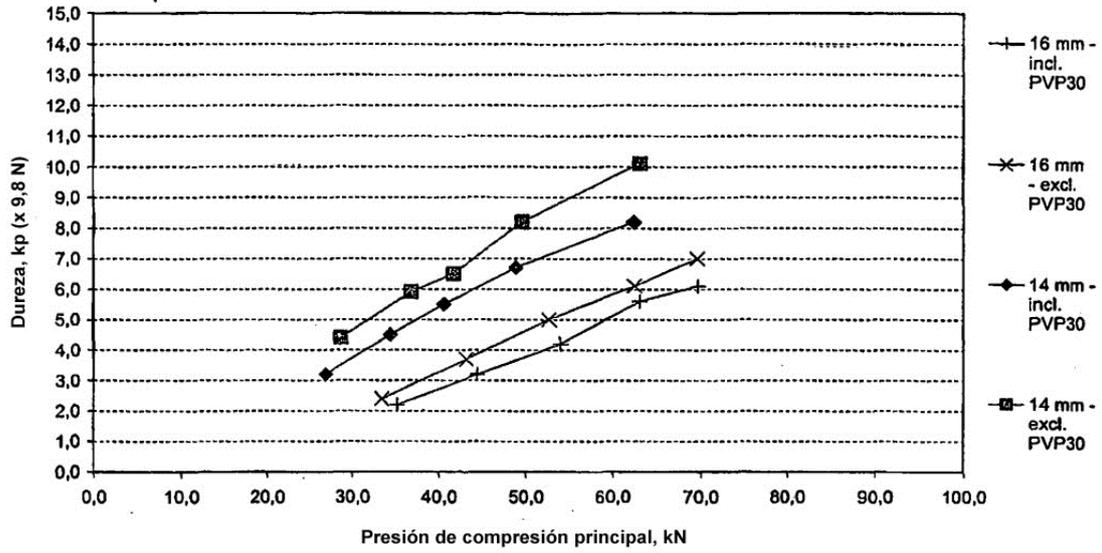


Figura 11

Fuente de calcio: Scoralite - Impacto de tipo y tamaño de partícula de alcohol de azúcar.

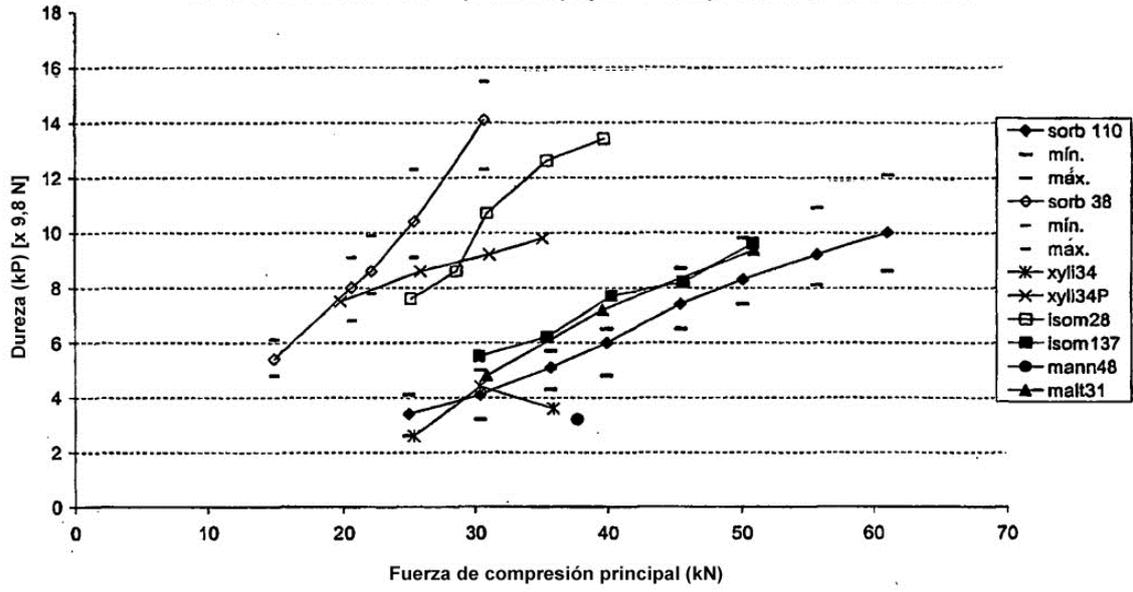


Figura 12

Fuente de calcio: Merck 2064 - Impacto de tipo y tamaño de partícula de alcohol de azúcar.

Referencia: Scoralite

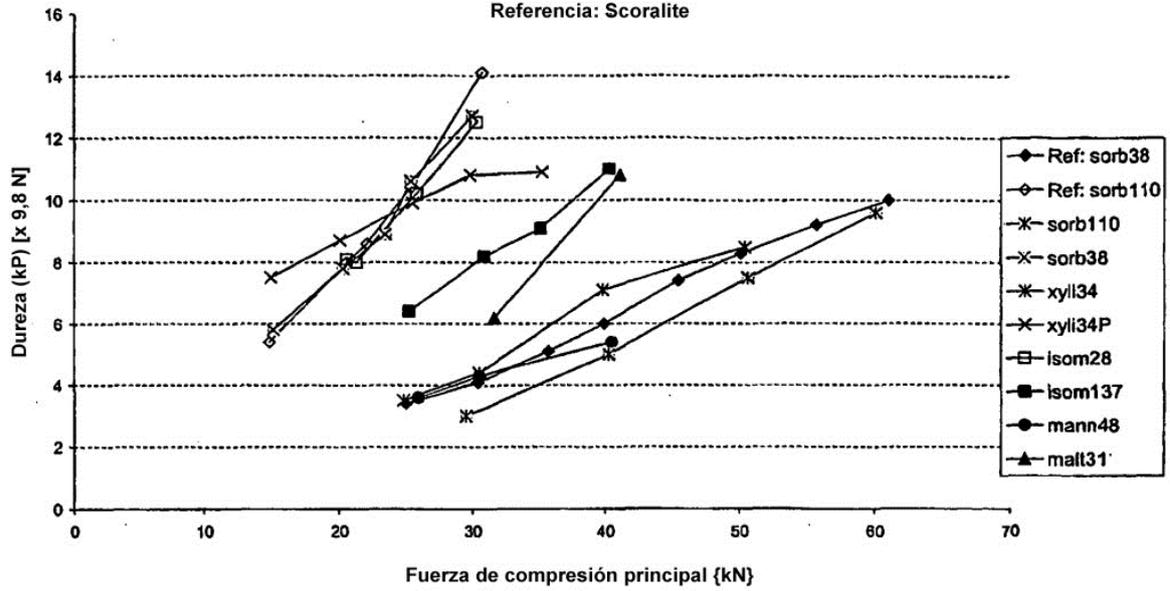


Figura 13

Fuente de calcio: Scoralite - Impacto de mezcla extragranular de azúcar sorbitol de diferente tamaño de partícula.

Referencia: Adición intragranular de sorbitol.

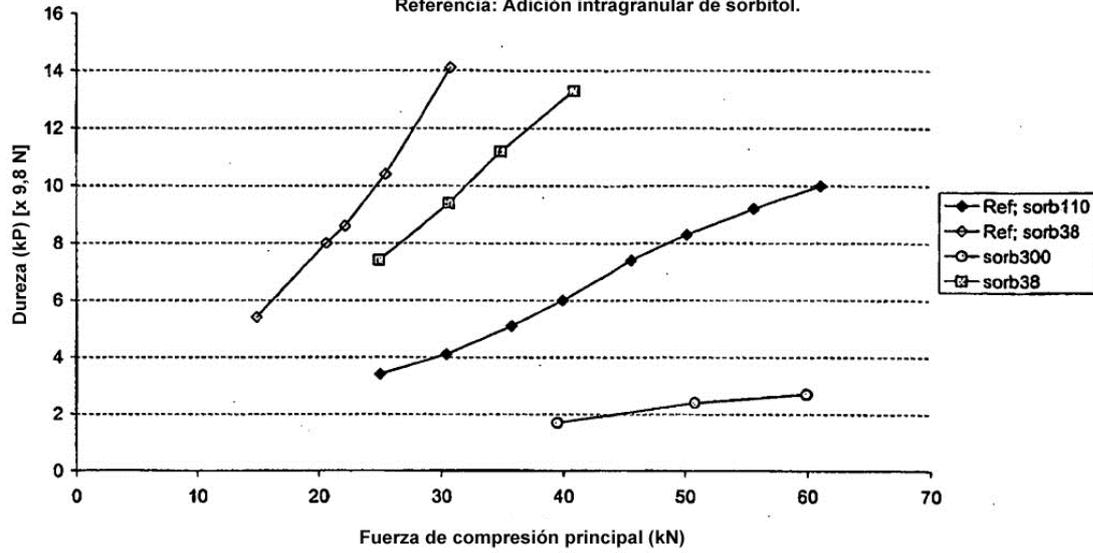
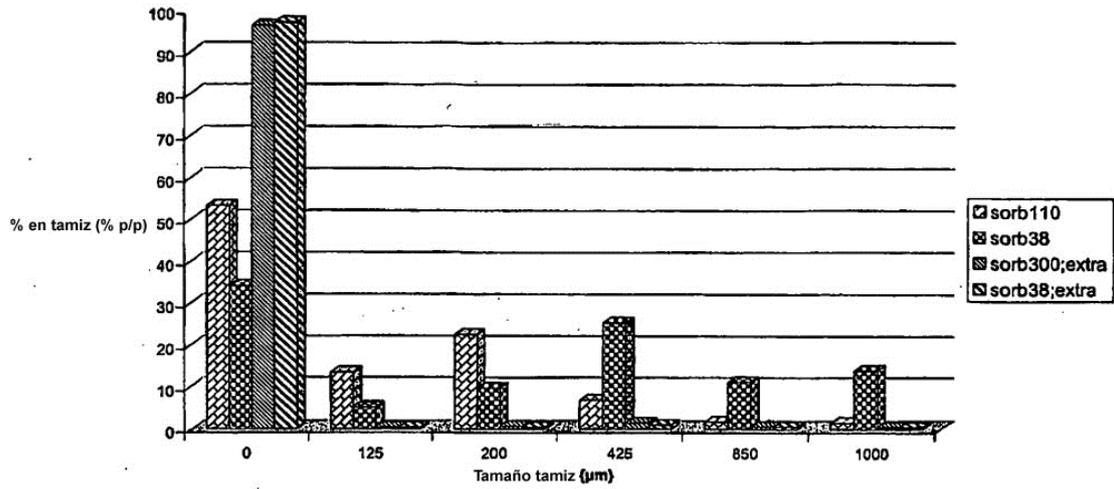
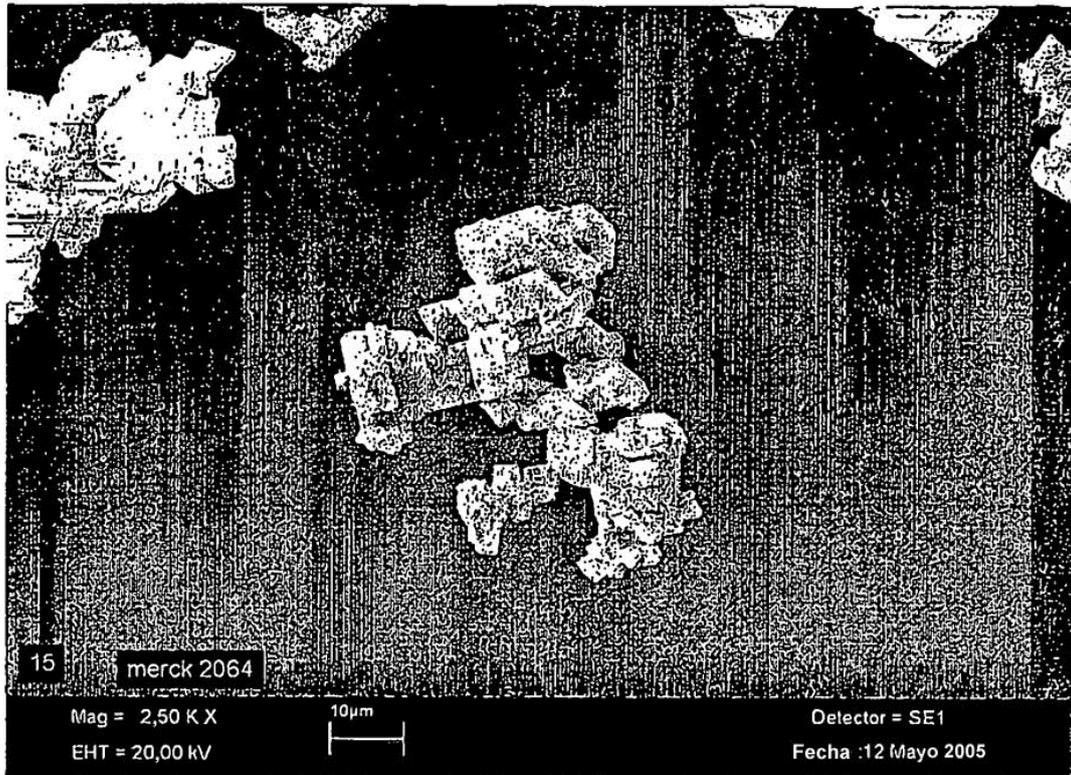
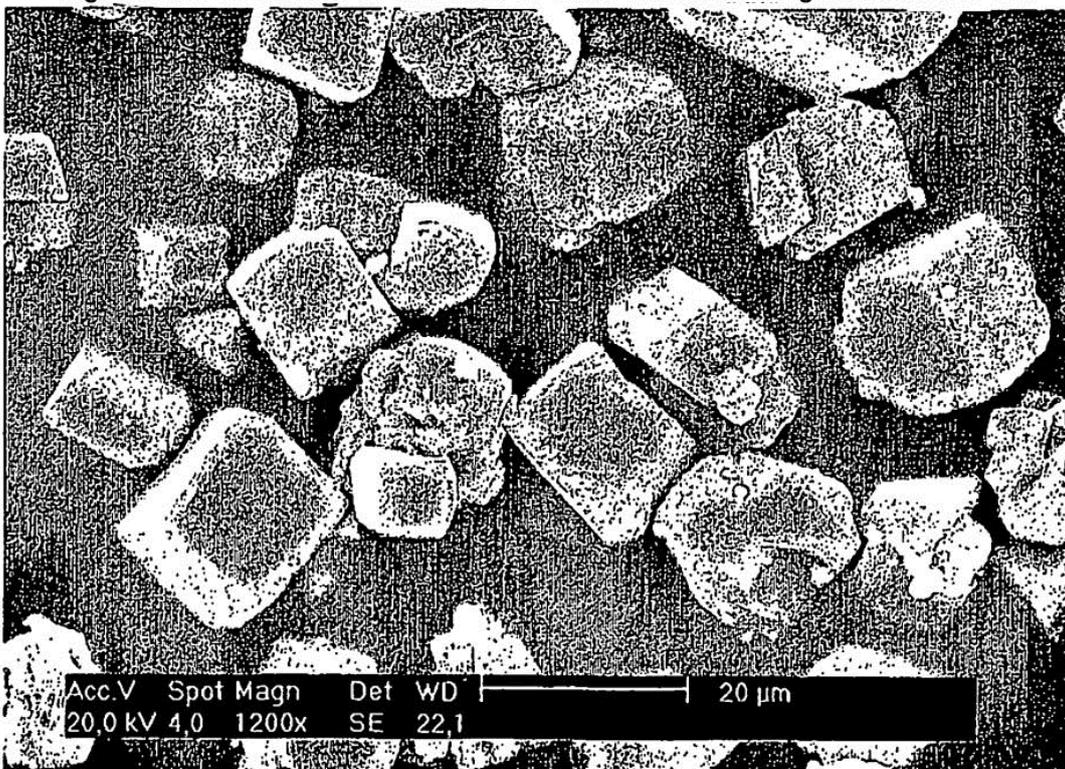


Figura 14
 Impacto sobre tamaño de partícula granular de mezcla intra o extragranular de sorbitol.
 Fuente de calcio: Scorelite

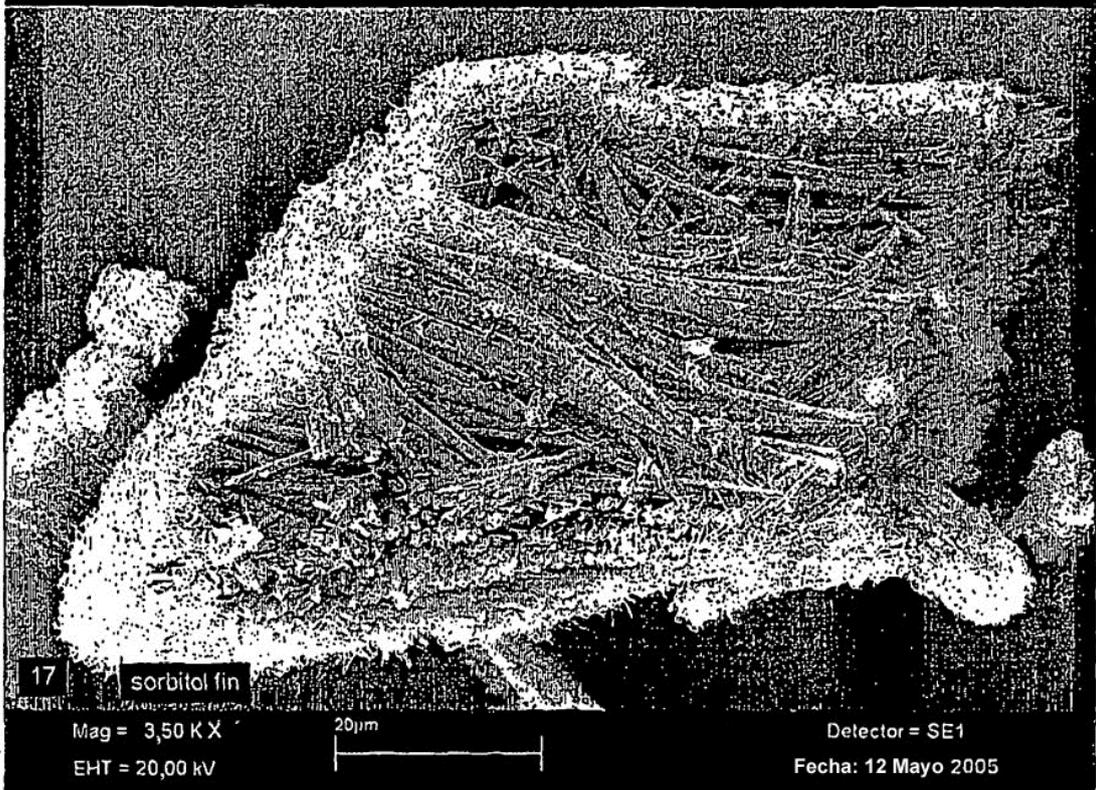
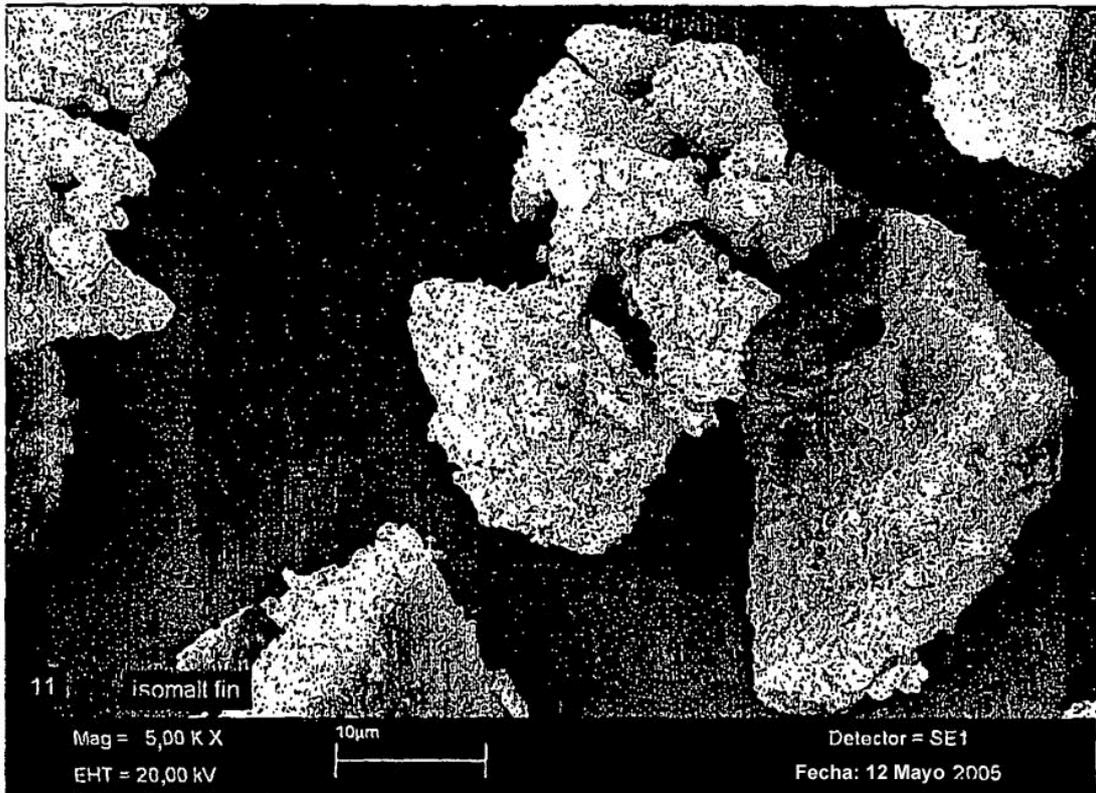


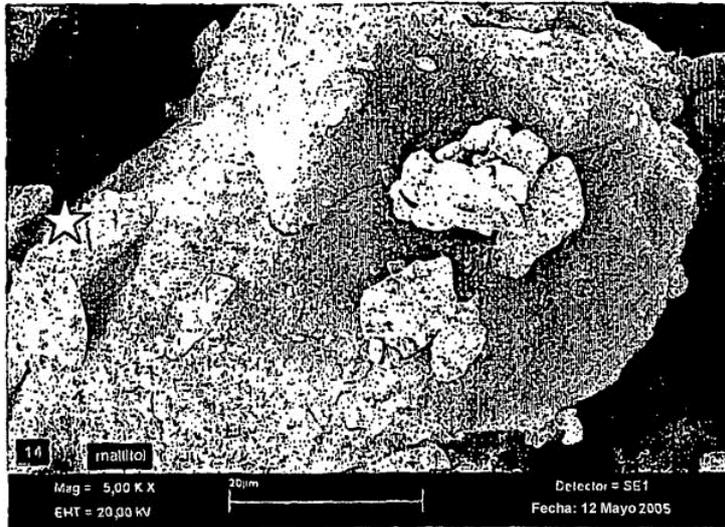


Aglomerado de cristales de carbonato de calcio conformado regular de Merck 2064

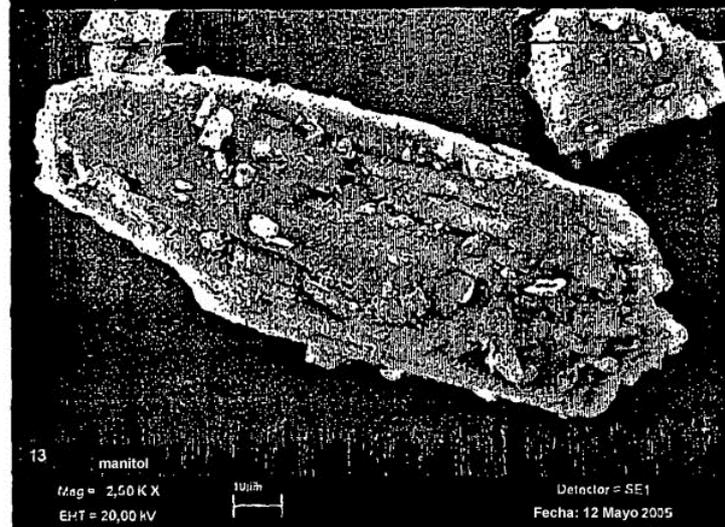
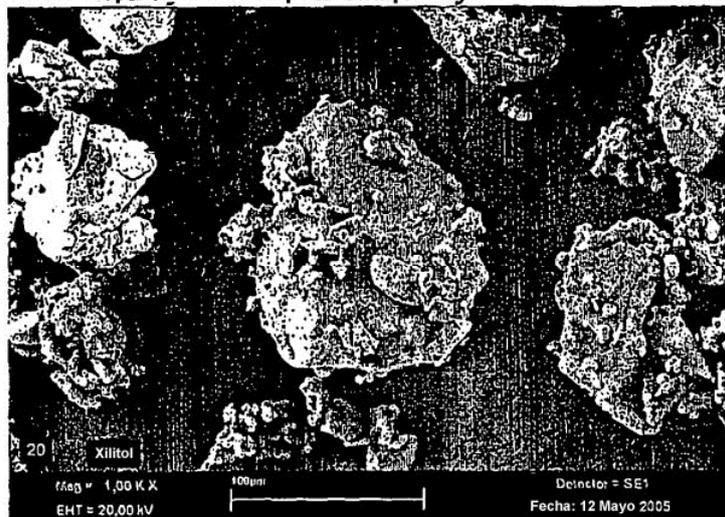


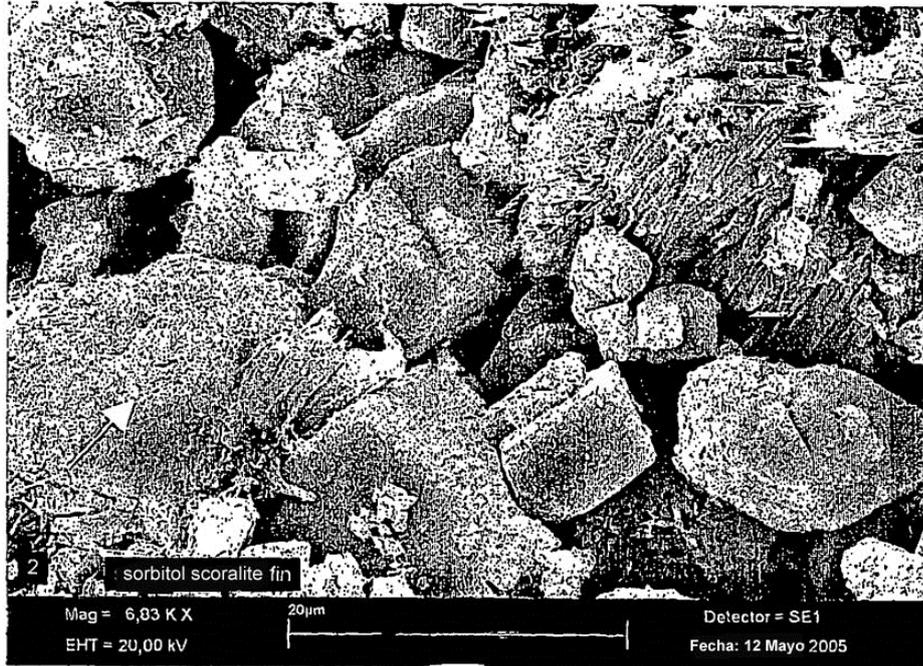
Cristales de carbonato de calcio conformado regular de Scoralite



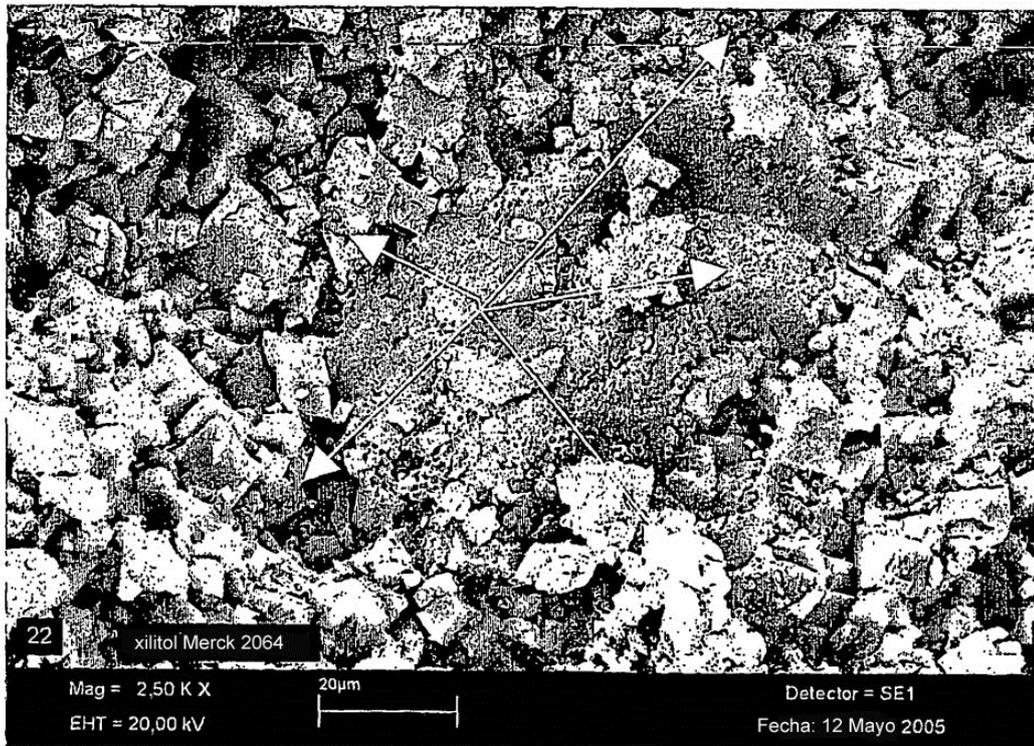


La línea de corte indicada por cruce se produce por calentamiento local durante la microscopía.



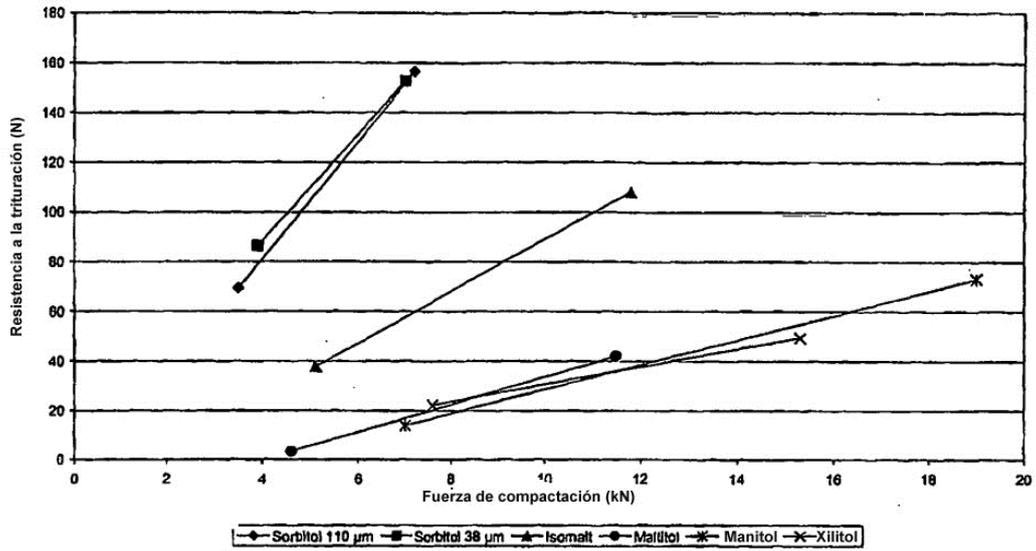


Flechas que marcan cristales de carbonato de calcio de unión de sorbitol

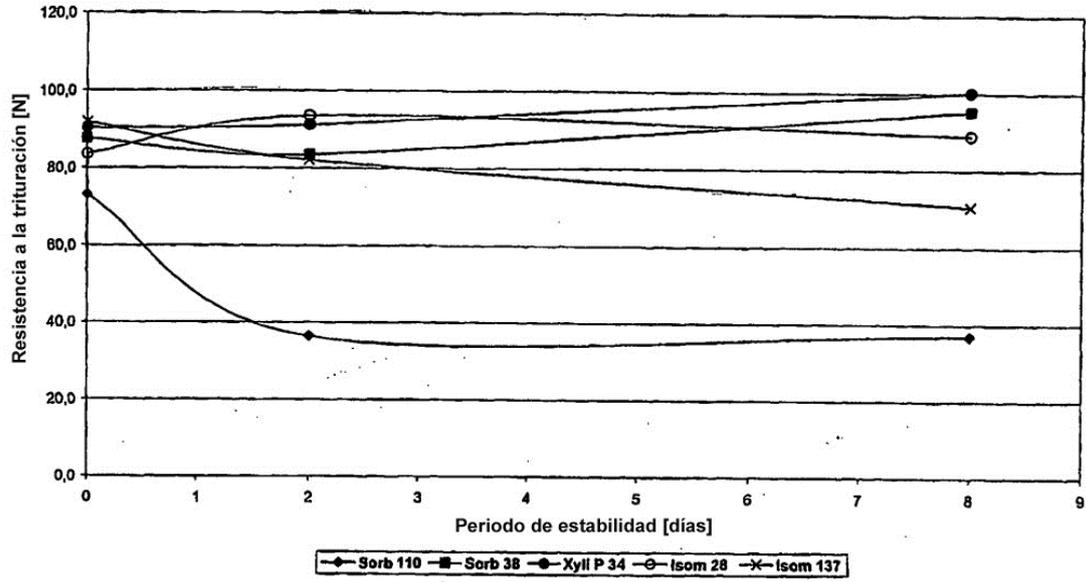


Flechas que marcan extensión de una partícula de xilitol

Propiedades de compactación de alcoholes de azúcar



Fuente de carbonato de calcio: Scoralite 1B



Fuente de Carbonato de Calcio: Merck 2064

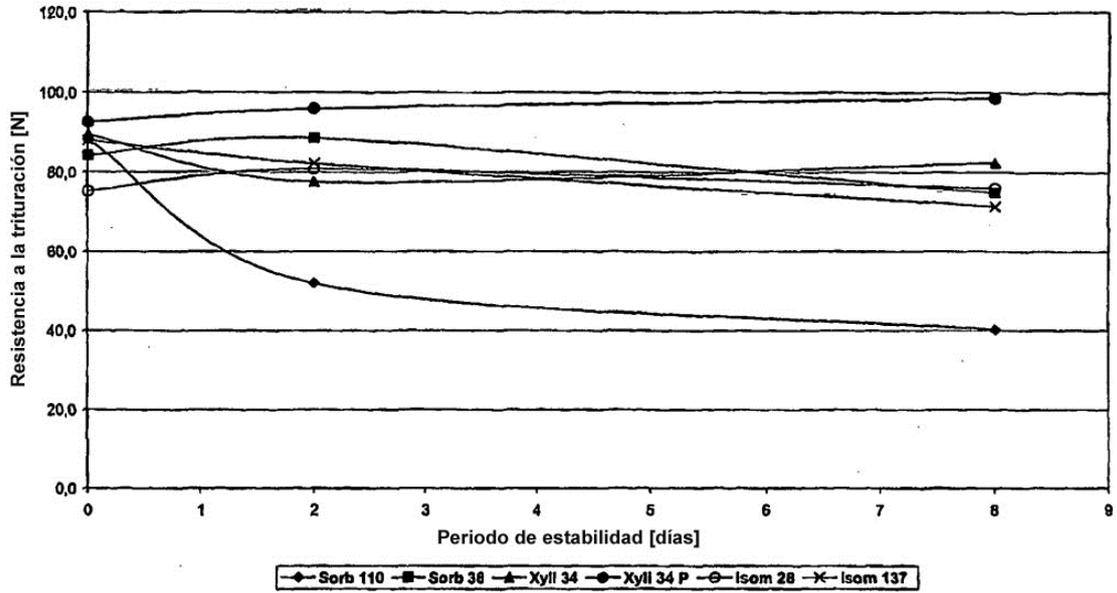


Figura 22

Impacto de tiempo de mezcla sobre estabilidad de resistencia a la trituración a 25°C/60% de HR

