

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 547**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2009** **E 09718165 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015** **EP 2259779**

54 Título: **Comprimidos que contienen isomaltitol mejorados y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

01.03.2008 DE 102008012015

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

21.12.2015

73 Titular/es:

**SÜDZUCKER AKTIENGESELLSCHAFT
MANNHEIM/OCHSENFURT (100.0%)
Maximilianstrasse 10
68165 Mannheim, DE**

72 Inventor/es:

**KOWALCZYK, JÖRG y
LUHN, OLIVER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 554 547 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Comprimidos que contienen isomaltitol mejorados y procedimiento para su preparación

- 5 La presente invención se refiere a comprimidos que contienen isomaltitol mejorados y a procedimientos para su preparación.

10 En el desarrollo de formas de presentación farmacéuticas, se presta atención en gran medida a la biodisponibilidad del principio activo. Los comprimidos, también conocidos como pastillas comprimidas, se usan frecuentemente para la administración de principios activos farmacéuticos. Para liberar selectivamente estos principios activos, se suministran en la farmacia galénica comprimidos de distintas composiciones y procesamientos que presentan un tiempo de disolución, así tiempo de degradación, específico.

15 Los comprimidos de degradación rápida, denominados "comprimidos bucodispersables (CBD)", logran cada vez más importancia en el mercado. En esta forma de presentación, se desea un tiempo de degradación en la cavidad oral de menos de 60 segundos, particularmente menos de 20 segundos, sin que sea necesaria una toma de líquido adicional.

20 El uso de mezclas de 1,6-GPS (6-O- α -D-glucopiranosil-D-sorbita) y 1,1-GPM (1-O- α -D-glucopiranosil-D-manita) para la preparación de comprimidos es conocido por el documento DE 19639343 A1 y el documento DE 19943491 A1.

25 El isomaltitol es una mezcla de ambos estereoisómeros 1,6-GPS y 1,1-GPM. El isomaltitol es también conocido como Palatinit® o galenIQ®. El isomaltitol se logra mediante la hidrogenación de isomaltulosa. En los textos farmacéuticos, se define el isomaltitol como una mezcla al menos un 98 % pura de 1,6-GPS y 1,1-GPM, en la que ninguno de ambos componentes está contenido a menos del 3 %, referido a la sustancia seca.

A causa de las propiedades organolépticas del isomaltitol, se deduce en principio su idoneidad para uso en comprimidos.

30 Uno de los problemas técnicos subyacentes de la presente invención es el suministro de comprimidos que contienen isomaltitol con dureza de comprimido mejorada a igual fuerza de compresión. Particularmente, es un problema técnico subyacente de la invención el suministro de comprimidos que contienen isomaltitol con dureza de comprimido reducida a igual fuerza de compresión.

35 Otro de los problemas técnicos subyacentes de la presente invención es el suministro de comprimidos que contienen isomaltitol con un tiempo de disolución mejorado a igual fuerza de compresión. Particularmente, es un problema técnico subyacente de la invención el suministro de comprimidos que contienen isomaltitol con un tiempo de disolución reducido a igual fuerza de compresión.

40 Otro de los problemas técnicos subyacentes de la presente invención es el suministro de procedimientos para la regulación de la dureza de comprimido en comprimidos que contienen isomaltitol. Particularmente, es un problema técnico subyacente de la invención el suministro de procedimientos para la reducción de la dureza de comprimido en comprimidos que contienen isomaltitol.

45 Otro de los problemas técnicos subyacentes de la presente invención es el suministro de procedimientos para la regulación del tiempo de disolución en comprimidos que contienen isomaltitol. Particularmente, es un problema técnico subyacente de la invención el suministro de procedimientos para la reducción del tiempo de disolución en comprimidos que contienen isomaltitol.

50 Otro de los problemas técnicos subyacentes de la presente invención es el suministro de procedimientos para la preparación de comprimidos que contienen isomaltitol que contienen una baja proporción de estearato de magnesio, particularmente de comprimidos que contienen isomaltitol que no contienen estearato de magnesio, así como de dichos comprimidos que contienen isomaltitol mismos.

55 La invención resuelve sus problemas técnicos subyacentes mediante el suministro de procedimientos y comprimidos según las reivindicaciones.

60 Particularmente, la invención resuelve sus problemas técnicos subyacentes mediante el suministro de un procedimiento para la preparación de un comprimido en el que se mezcla isomaltitol con 1,6-GPS (6-O- α -D-glucopiranosil-D-sorbita) o con 1,1-GPM (1-O- α -D-glucopiranosil-D-manita) y se comprime la mezcla hasta un comprimido.

Con relación a esta invención, se entiende por isomaltitol una composición de 1,6-GPS y 1,1-GPM.

65 Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene un 98 % en peso de 1,6-GPS y 1,1-GPM. Preferiblemente

según la invención, el isomaltitol contiene al menos un 3 % en peso de 1,6-GPS y al menos un 3 % en peso de 1,1-GPM. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene al menos un 98 % en peso de 1,6-GPS y 1,1-GPM y al menos un 3 % en peso de 1,6-GPS y al menos un 3 % en peso de 1,1-GPM.

5 Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 20 a 90 % en peso de 1,6-GPS. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 40 a 85 % en peso de 1,6-GPS. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 43 a 80 % en peso de 1,6-GPS. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 43 a 57 % en peso de 1,6-GPS. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 75 a 80 % en peso de 1,6-GPS.

10 Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 15 a 90 % en peso de 1,1-GPM. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 40 a 85 % en peso de 1,1-GPM. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 43 a 60 % en peso de 1,1-GPM. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 43 a 57 % en peso de 1,1-GPM. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene de 75 a 80 % en peso de 1,1-GPM.

15 Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene 1,6-GPS y 1,1-GPM a una relación de aproximadamente 1 a 1, con especial preferencia a una relación de 1 a 1. Preferiblemente según la invención, el isomaltitol contiene 1,6-GPS y 1,1-GPM a una relación de aproximadamente 3 a 1, con especial preferencia a una relación de 3 a 1.

20 En el estado de la técnica, se logra el isomaltitol frecuentemente a partir de hidrogenación, particularmente hidrogenación catalítica, de isomaltulosa, en la que se obtiene una mezcla casi equimolar de 1,6-GPS y 1,1-GPM. La relación deseada de 1,6-GPS y 1,1-GPM en el isomaltitol puede lograrse mediante procedimientos conocidos por el especialista, particularmente procedimientos de enriquecimiento como, por ejemplo, precipitaciones o cristalizaciones

25 Preferiblemente según la invención, se logra el isomaltitol a partir de hidrogenación de isomaltulosa. Preferiblemente según la invención, se ajusta la relación de 1,6-GPS y 1,1-GPM en el isomaltitol a entre 1 a 99 y 99 a 1, con especial preferencia a entre 3 a 97 y 97 a 3, con muy especial preferencia a entre 1 a 9 y 9 a 1.

30 Preferiblemente según la invención, al menos un 95 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de como máximo 2000 μm , con especial preferencia de 1000 μm . Preferiblemente según la invención, al menos un 95 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de como máximo 500 μm .

35 Preferiblemente según la invención, el isomaltitol tiene un tamaño de grano de como máximo 2000 μm , con especial preferencia de 1000 μm . Preferiblemente según la invención, el isomaltitol tiene un tamaño de grano de como máximo 750 μm , con especial preferencia de 600 μm .

40 Preferiblemente según la invención, de 10 a 90 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm . Preferiblemente según la invención, de 35 a 70 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm . Preferiblemente según la invención, al menos un 10 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm .
45 Preferiblemente según la invención, al menos un 20 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm . Preferiblemente según la invención, al menos un 30 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm . Preferiblemente según la invención, al menos un 35 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm .
50 Preferiblemente según la invención, al menos un 40 % del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm . Preferiblemente según la invención, como máximo un 90 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm . Preferiblemente según la invención, como máximo un 80 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm . Preferiblemente según la invención, como máximo un 70 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 150 μm , con especial preferencia de al menos 200 μm , con muy especial preferencia de al menos 250 μm .

60 Preferiblemente según la invención, al menos un 80 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 50 μm , con especial preferencia de 60 μm . Preferiblemente según la invención, al menos un 80 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 63 μm .

65 Preferiblemente según la invención, al menos un 85 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 50 μm , con especial preferencia 60 μm . Preferiblemente según la invención, al menos un 85 % en peso del

isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 63 μm . Preferiblemente según la invención, al menos un 90 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 50 μm , con especial preferencia de 60 μm . Preferiblemente según la invención, al menos un 90 % en peso del isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 63 μm .

Preferiblemente según la invención, el isomaltitol tiene un tamaño de grano de al menos 10 μm , con especial preferencia de 50 μm . Preferiblemente según la invención, el isomaltitol tiene un tamaño de grano de como máximo 60 μm , con especial preferencia 63 μm .

Preferiblemente según la invención, el tamaño de grano se determina mediante granulometría, con especial preferencia mediante un agitador mecánico de tamizado. Preferiblemente según la invención, se determina el tamaño de grano según el procedimiento de acuerdo con la norma Ph. Eur. 2.9.12 de la Farmacopea europea.

Preferiblemente según la invención, se trata en el isomaltitol de isomaltitol aglomerado. Preferiblemente según la invención, se ha aglomerado el isomaltitol antes del uso en el procedimiento según la invención.

Preferiblemente según la invención, se trata en el isomaltitol de isomaltitol no aglomerado.

Preferiblemente según la invención, se trata en el isomaltitol de galenIQ720®. Preferiblemente según la invención, se trata en el isomaltitol de galenIQ721®.

La dureza de comprimido y tiempo de disolución de los comprimidos dependen, entre otras cosas, del tipo y extensión de la deformación de partículas en el proceso de compresión. El tipo y extensión de la deformación de partículas en el proceso de compresión dependen a su vez de las propiedades mecánicas del material, particularmente del módulo E, del tamaño de las partículas, de la forma de las partículas, por ejemplo de la forma cristalina, de la isotropía de las partículas, por ejemplo de los defectos en la estructura cristalina, y de la posición de la fuerza aplicada.

Se ha mostrado sorprendentemente que la dureza de comprimido y tiempo de disolución de un comprimido que contiene isomaltitol cambian cuando el isomaltitol se mezcla con 1,6-GPS o 1,1-GPM adicionales antes de la compresión. A este respecto, se comprueba sorprendentemente que la compresión de isomaltitol con una relación determinada de 1,6-GPS y 1,1-GPM conduce a un comprimido con una dureza de comprimido y/o tiempo de disolución distintos que una compresión similar con igual fuerza de compresión de una mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM que presenta en total la misma relación de 1,6-GPS y 1,1-GPM. Particularmente, se ha encontrado sorprendentemente que puede reducirse la dureza de comprimido y acortarse el tiempo de disolución en un comprimido que contiene isomaltitol mezclando el isomaltitol antes de la compresión con 1,6-GPS o 1,1-GPM. Sin ligarse a teoría alguna, la distinta estructura de las 1,6-GPS y 1,1-GPM contenidas en el isomaltitol y las 1,6-GPS o 1,1-GPM adicionales podría ser responsable del cambio de la dureza de comprimido y tiempo de disolución. Por ejemplo, la aparición de estructuras de tomahawk en las 1,6-GPS o 1,1-GPM mezcladas adicionalmente podría conducir a una disposición global cambiada en el comprimido. También podría influir otra distribución de los cristales en la dureza de comprimido y tiempo de disolución. Sin ligarse a teoría alguna, el isomaltitol podría presentarse en estructuras cristalinas de mosaico, mientras que las 1,6-GPS o 1,1-GPM añadidas no presentan estructuras cristalinas de mosaico. Por ello, podrían diferenciarse los comprimidos que se han preparado según la invención a tamaño de grano comparable mediante su superficie específica de los comprimidos de isomaltitol del estado de la técnica. También, las estructuras cristalinas diferentes en los comprimidos podrían conducir a diferencias en la composición estructural, particularmente a diferentes diámetros de poro y/o distribuciones de tamaño de poro.

Con relación a la presente invención, se entiende por comprimido una pastilla comprimida que se produce mediante compresión a partir de polvos y/o gránulos. El comprimido por compresión tiene una dureza de comprimido determinada.

La dureza de comprimido puede determinarse, por ejemplo, mediante el procedimiento según la norma Ph. Eur. 2.9.8 de la Farmacopea europea. Por ejemplo, puede usarse como principio de medida una celda de medida con galgas extensiométricas. Por ejemplo, puede usarse como aparato de medida un aparato TBH 30 de la compañía Erweka.

La compresión a una presión determinada es conocida por el especialista. La compresión puede realizarse con procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

Preferiblemente según la invención, se comprime directamente la mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM. Preferiblemente según la invención, se comprime directamente la mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS. Preferiblemente según la invención, se comprime directamente la mezcla de isomaltitol y 1,1-GPM.

Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de 1,0 a 15,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de 2,0 a 12,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una

fuerza de 2,0 a 10,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de 2,0 a 8,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de al menos 1,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de al menos 2,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de al menos 3,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de al menos 4,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de como máximo 20,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de como máximo 15,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de como máximo 12,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de como máximo 10,0 kN. Preferiblemente según la invención, se comprime con una fuerza de como máximo 8,0 kN.

Con relación a la presente invención, se entiende por 1,6-GPS y 1,1-GPM que se mezclan con isomaltitol aquellas 1,6-GPS y 1,1-GPM que no están contenidas en el isomaltitol usado antes de la mezcla. No se trata así en las 1,6-GPS y 1,1-GPM que se mezclan con isomaltitol de las 1,6-GPS y 1,1-GPM contenidas en la fracción de isomaltitol. Según la invención, se mezclan así las 1,6-GPS y 1,1-GPM presentes como isomaltitol con la 1,6-GPS adicional o la 1,1-GPM adicional.

Preferiblemente según la invención, se mezclan físicamente las 1,6-GPS o 1,1-GPM con el isomaltitol. El mezclado puede tener lugar por ejemplo mediante un mezclador de difusión. Preferiblemente según la invención, las 1,6-GPS o 1,1-GPM mezcladas con isomaltitol no se aglomeran con el isomaltitol.

Preferiblemente según la invención, se mezcla isomaltitol con 1,6-GPS y se comprime la mezcla hasta un comprimido. Preferiblemente según la invención, se mezcla isomaltitol con 1,1-GPM y se comprime la mezcla hasta un comprimido.

Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 1:99 a 99:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 1:9 a 9:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 2:8 a 8:2. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 3:7 a 7:3. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 4:6 a 6:4. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 1:1 a 7:3. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 1:1 a 6:4. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 1:1 a 4:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 1:1 a 9:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 1:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 7:3.

Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 1:99 a 99:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 1:9 a 9:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 2:8 a 8:2. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 3:7 a 7:3. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 4:6 a 6:4. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 1:1 a 7:3. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 1:1 a 6:4. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 1:1 a 4:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 1:1 a 9:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 1:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS asciende a 7:3.

Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 1:99 a 99:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 1:9 a 9:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 2:8 a 8:2. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 3:7 a 7:3. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 4:6 a 6:4. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 1:1 a 7:3. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 1:1 a 6:4. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 1:1 a 4:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 1:1 a 9:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 1:1. Preferiblemente según la invención, la relación entre isomaltitol y 1,1-GPM asciende a 7:3.

Preferiblemente según la invención, se muelen las 1,6-GPS o 1,1-GPM antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, se muele la 1,6-GPS antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, se muele la 1,1-GPM antes del mezclado con el isomaltitol.

Preferiblemente según la invención, se tamizan las 1,6-GPS o 1,1-GPM antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, se tamiza la 1,6-GPS antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, se tamiza la 1,1-GPM antes del mezclado con el isomaltitol.

del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, las 1,6-GPS o 1,1-GPM tienen una pureza de al menos un 98 % en peso antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, las 1,6-GPS o 1,1-GPM tienen una pureza de al menos un 99 % en peso antes del mezclado con el isomaltitol.

Preferiblemente según la invención, la 1,6-GPS tiene una pureza de al menos un 90 % en peso, preferiblemente un 98 % en peso, con especial preferencia un 99 % en peso, antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, la 1,6-GPS tiene una pureza de al menos un 90 % en peso antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, la 1,6-GPS tiene una pureza de al menos un 98 % en peso antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, la 1,6-GPS tiene una pureza de al menos un 99 % en peso antes del mezclado con el isomaltitol.

Preferiblemente según la invención, la 1,1-GPM tiene una pureza de al menos un 90 % en peso, preferiblemente un 98 % en peso, con especial preferencia un 99 % en peso, antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, la 1,1-GPM tiene una pureza de al menos un 90 % en peso antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, la 1,1-GPM tiene una pureza de al menos un 98 % en peso antes del mezclado con el isomaltitol. Preferiblemente según la invención, la 1,1-GPM tiene una pureza de al menos un 99 % en peso antes del mezclado con el isomaltitol.

Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un principio activo farmacéutico. En relación con la presente invención, se entienden por principios activos farmacéuticos sustancias que tienen un efecto profiláctico o terapéutico deseado sobre los cuerpos humanos o animales. Estas sustancias sirven así particularmente para la profilaxis y la terapia de deficiencias o enfermedades. Preferiblemente según la invención, están contenidos en la mezcla por ejemplo enzimas, coenzimas, sustancias minerales, vitaminas, antibióticos, sustancias de acción microbicida o fungicida u otras sustancias farmacéuticas activas.

Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un fluidificante. Preferiblemente según la invención, la proporción de fluidificante de la mezcla asciende a 0,1 a 0,3 % en peso. Preferiblemente según la invención, es al menos un fluidificante SiO_2 . Preferiblemente según la invención, es al menos un fluidificante Ca_3PO_4 . Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un aglutinante. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un lubricante. Preferiblemente según la invención, la mezcla no contiene fluidificante. Preferiblemente según la invención, la mezcla no contiene aglutinante. Preferiblemente según la invención, la mezcla no contiene lubricante.

Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente estearato de magnesio. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene menos estearato de magnesio que una mezcla para la preparación de un comprimido comparable del estado de la técnica. Preferiblemente según la invención, la mezcla no contiene estearato de magnesio.

Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente una sustancia del grupo compuesto por sustancias aromáticas, colorantes, disgregantes, edulcorantes intensivos, monosacáridos, disacáridos, alcoholes de monosacárido, alcoholes de disacárido, almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa, inulina o mezclas de los mismos. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos una sustancia aromática. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un colorante. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un disgregante. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un edulcorante intensivo. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un monosacárido. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un disacárido. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un alcohol de monosacárido. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente al menos un alcohol de disacárido. Preferiblemente según la invención, la mezcla contiene adicionalmente una sustancia del grupo compuesto por almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa, inulina o mezclas de los mismos.

Preferiblemente según la invención, la mezcla no contiene disgregante.

Preferiblemente según la invención, la mezcla no contiene azúcar. Preferiblemente según la invención, la mezcla no contiene sacarosa. Preferiblemente según la invención, la mezcla no contiene glucosa. Preferiblemente según la invención, la mezcla no contiene fructosa.

La invención se refiere también a un comprimido que contiene a) isomaltitol y adicionalmente b) 1,6-GPS (6-O- α -D-glucopiranosil-D-sorbita) o 1,1-GPM (1-O- α -D-glucopiranosil-D-manita).

Preferiblemente según la invención, se trata en el isomaltitol de un isomaltitol como se describe anteriormente. Preferiblemente según la invención, se trata en la 1,6-GPS de 1,6-GPS como se describe anteriormente. Preferiblemente según la invención, se trata en la 1,1-GPM de 1,1-GPM como se describe anteriormente.

Preferiblemente según la invención, el comprimido contiene una mezcla como se describe anteriormente.
Preferiblemente según la invención, el comprimido está compuesto por una mezcla como se describe anteriormente.

5 Preferiblemente según la invención, el comprimido contiene a) isomaltitol y adicionalmente b) 1,6-GPS.
Preferiblemente según la invención, el comprimido contiene a) isomaltitol y adicionalmente b) 1,1-GPM.

Preferiblemente según la invención, el comprimido contiene adicionalmente un principio activo farmacéutico.

10 Preferiblemente según la invención, el comprimido es un comprimido por compresión directa.

Preferiblemente según la invención, el comprimido no contiene estearato de magnesio.

Preferiblemente según la invención, el comprimido no contiene disgregante.

15 Preferiblemente según la invención, el comprimido no contiene azúcar. Preferiblemente según la invención, el comprimido no contiene sacarosa. Preferiblemente según la invención, el comprimido no contiene glucosa.
Preferiblemente según la invención, el comprimido no contiene fructosa.

20 Preferiblemente según la invención, el comprimido es el núcleo de una gragea.

Preferiblemente según la invención, el comprimido no está recubierto con una capa circundante. Preferiblemente según la invención, el comprimido está recubierto con una capa circundante.

25 Preferiblemente según la invención, el comprimido se prepara según un procedimiento según la invención.

Preferiblemente según la invención, el comprimido tiene un tiempo de disolución corto. Preferiblemente según la invención, el comprimido tiene un tiempo de disolución más corto que un comprimido comparable del estado de la técnica. Preferiblemente según la invención, el comprimido tiene un tiempo de disolución de 500 segundos a 5 segundos. Preferiblemente según la invención, el comprimido tiene un tiempo de disolución de 200 segundos a 10 segundos. Preferiblemente según la invención, el comprimido tiene un tiempo de disolución de menos de 200 segundos. Preferiblemente según la invención, el comprimido tiene un tiempo de disolución de menos de 100 segundos. Preferiblemente según la invención, el comprimido tiene un tiempo de disolución de menos de 60 segundos.

35 Con relación a la presente invención, se entiende por tiempo de disolución de un comprimido el tiempo de degradación. El tiempo de disolución puede determinarse, por ejemplo, según el procedimiento para la determinación del tiempo de degradación según la norma Ph. Eur. 2.9.1 de la Farmacopea europea.

40 Un especialista conoce el tiempo de disolución de un comprimido adecuado para sus fines.

La invención se refiere también a una mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM. Se describen anteriormente las formas de realización especialmente preferidas de una mezcla según la invención y sus componentes.

45 La invención se refiere también al uso de una mezcla según la invención para la preparación de un comprimido.

Se encuentran otras realizaciones ventajosas de la invención en las reivindicaciones subordinadas.

Los presentes ejemplos y figuras ilustran la invención con detalle.

50 La Figura 1 muestra la relación de fuerza de compresión a dureza de comprimido (medida como fuerza de rotura de comprimido) de comprimidos según la invención que se han preparado a partir de una mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS con distintas fuerzas de compresión, y comprimidos comparables que se han preparado a partir de una mezcla de isomaltitol sin adición de 1,6-GPS. Los comprimidos según la invención y los comprimidos comparativos contienen 1,6-GPS y 1,1-GPM a iguales relaciones cuantitativas de 3:1.

55 La Figura 2 muestra la relación de fuerza de compresión a tiempo de disolución de comprimidos según la invención, que se han preparado a partir de una mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS con distintas fuerzas de compresión, y comprimidos comparables que se han preparado a partir de una mezcla de isomaltitol sin adición de 1,6-GPS. Los comprimidos según la invención y los comprimidos comparativos contienen 1,6-GPS y 1,1-GPM a iguales relaciones cuantitativas de 3:1.

60 La Figura 3 muestra la relación de dureza de comprimido (medida como fuerza de rotura de comprimido) a tiempo de disolución de los comprimidos según la invención, que se han preparado a partir de una mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS con distintas fuerzas de compresión, y comprimidos comparables que se han preparado a partir de una mezcla de isomaltitol sin adición de 1,6-GPS. Los comprimidos según la invención y los comprimidos comparativos

contienen 1,6-GPS y 1,1-GPM a igual relación cuantitativa de 3:1.

Ejemplos

5 Ejemplo 1: Preparación de comprimidos según la invención a partir de isomaltitol y 1,6-GPS

Se molió 1,6-GPS de modo que un 5 % en peso de la 1,6-GPS tuviera un tamaño de partícula de al menos 125,98 µm, un 50 % en peso de la 1,6-GPS tuviera un tamaño de partícula de al menos 42,18 µm y un 95 % en peso de la 1,6-GPS tuviera un tamaño de partícula de al menos 4,11 µm. Después, se tamizó la 1,6-GPS de modo que la 1,6-GPS total fuera menor de 100 µm.

Se usaron como isomaltitol dos especies de isomaltitol distintas.

La especie A contiene un 53,55 % en peso de 1,6-GPS y un 45,69 % en peso de 1,1-GPM. Un 11,8 % en peso tenía un tamaño de grano menor de 63 µm. Un 88,12 % en peso tenía un tamaño de grano de 63 µm a 500 µm. Un 0,08 % en peso tenía un tamaño de grano mayor de 500 µm.

La especie B contiene un 75,93 % en peso de 1,6-GPS y un 22,63 % en peso de 1,1-GPM. Un 8,34 % en peso tenía un tamaño de grano de menos de 63 µm, un 91,52 % en peso tenía un tamaño de grano de 63 a 500 µm. Un 0,14 % en peso tenía un tamaño de grano de más de 500 µm.

Se mezclaron ambas especies de isomaltitol respectivamente con un 10 % en peso, 30 % en peso, 50 % en peso y 90 % en peso (referido a la cantidad total de isomaltitol y adicionalmente 1,6-GPS) de 1,6-GPS en un mezclador de difusión.

A partir de la mezcla, se comprimieron directamente comprimidos con un peso nominal de 600 mg y un diámetro nominal de 12 mm con una prensa de categoría FETTE P1200 IG. Se asignaron a este respecto distintas fuerzas de compresión, de modo que los comprimidos se prepararon con una dureza de comprimido de aproximadamente 30 N, 60 N, 90 N o 120 N. A partir de cada especie de comprimido, se prepararon al menos 16 comprimidos.

30 Ejemplo 2: Preparación de comprimidos según la invención a partir de isomaltitol y 1,1-GPM

Se molió 1,1-GPM de modo que un 5 % en peso de la 1,1-GPM tuviera un tamaño de partícula de al menos 67,48 µm, un 50 % en peso de la 1,1-GPM tuviera un tamaño de partícula de al menos 17,71 µm y un 95 % en peso de la 1,1-GPM tuviera un tamaño de partícula de al menos 1,11 µm. Después, se tamizó la 1,1-GPM de modo que la 1,1-GPM total fuera menor de 100 µm.

Se usaron como isomaltitol las dos especie de isomaltitol distintas del ejemplo 1.

Se mezclaron ambas especies de isomaltitol respectivamente con un 10 % en peso, 30 % en peso, 50 % en peso y 90 % en peso (referido a la cantidad total de isomaltitol y adicionalmente 1,1-GPM) de 1,1-GPM como en el ejemplo 1.

A partir de la mezcla, se comprimieron directamente comprimidos con un peso nominal de 600 mg y un diámetro nominal de 12 mm con una prensa de categoría FETTE P1200 IG. Se asignaron a este respecto distintas fuerzas de compresión, de modo que los comprimidos se prepararon con una dureza de comprimido de aproximadamente 30 N, 60 N, 90 N o 120 N. A partir de cada especie de comprimido, se prepararon al menos 16 comprimidos.

50 Ejemplo 3: Medida de la fuerza de rotura

Para la medida de la fuerza de rotura, se determinó la dureza de los comprimidos según el procedimiento descrito en la norma Ph. Eur. 2.9.8. Se realizó la práctica de la medida con el aparato de medida TBH 30 de la compañía Erweka.

Se midió la fuerza de rotura respectivamente de cuatro comprimidos según la invención según el ejemplo 1 de la especie de isomaltitol A y un 50 % en peso de 1,6-GPS, y respectivamente de cuatro comprimidos de una mezcla de isomaltitol enriquecida en 1,6-GPS sin adición de 1,6-GPS. Los comprimidos según la invención y los comprimidos comparativos contenían 1,6-GPS y 1,1-GPM a iguales relaciones cuantitativas.

La comparación de la fuerza de rotura de los comprimidos según la invención y los comprimidos comparativos se desprende de la Figura 1.

60 Ejemplo 4: Medida del tiempo de disolución

Se midió el tiempo de disolución mediante una prueba del tiempo de degradación.

Se midió el tiempo de disolución respectivamente de cuatro comprimidos según la invención según el ejemplo 1 a partir de isomaltitol de especie A y 50 % en peso de 1,6-GPS, y respectivamente de cuatro comprimidos de una mezcla de isomaltitol enriquecida en 1,6-GPS sin adición de 1,6-GPS. Los comprimidos según la invención y los comprimidos comparativos contenían 1,6-GPS y 1,1-GPM a iguales relaciones cuantitativas.

5 La comparación del tiempo de disolución de los comprimidos según la invención y los comprimidos comparativos se desprende de la Figura 2.

10 Se deduce de la Figura 3 a igual dureza un menor tiempo de disolución de los comprimidos según la invención en comparación con comprimidos de isomaltitol puro con igual proporción de 1,6-GPS y 1,1-GPM.

Ejemplo 5: Fotos de la estructura cristalina con microscopio de barrido electrónico

15 En la comparación de las fotos de microscopio de barrido electrónico (REM) de las superficies de rotura de comprimidos según la invención y las superficies de rotura de comprimidos comparativos, se observa en los comprimidos según la invención una disposición de poros abiertos con un número mayor de poros.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un comprimido, en el que se mezcla isomaltitol con 1,6-GPS (6-O- α -D-glucopiranosil-D-sorbita) o con 1,1-GPM (1-O- α -D-glucopiranosil-D-manita) y se comprime la mezcla hasta un comprimido.
2. Comprimido según la reivindicación 1, en el que se mezcla isomaltitol con 1,6-GPS y se comprime la mezcla hasta un comprimido.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se mezcla isomaltitol con 1,1-GPM y se comprime la mezcla hasta un comprimido.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 1:9 a 9:1
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación entre isomaltitol y 1,6-GPS o 1,1-GPM asciende a 3:7 a 7:3.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el isomaltitol contiene de 43 a 80 % en peso de 1,6-GPS.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que se muelen las 1,6-GPS o 1,1-GPM antes del mezclado con el isomaltitol.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las 1,6-GPS o 1,1-GPM antes del mezclado con el isomaltitol tienen un tamaño de partícula de como máximo 100 μ m.
9. Comprimido que contiene
 - a) isomaltitol y adicionalmente
 - b) 1,6-GPS (6-O- α -D-glucopiranosil-D-sorbita) o 1,1-GPM (1-O- α -D-glucopiranosil-D-manita).
10. Comprimido según la reivindicación 9, que contiene
 - a) isomaltitol y adicionalmente
 - b) 1,6-GPS.
11. Comprimido según la reivindicación 9, que contiene
 - a) isomaltitol y adicionalmente
 - b) 1,1-GPM.
12. Mezcla de isomaltitol y 1,1-GPM.
13. Uso de una mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS o isomaltitol y 1,1-GPM para la preparación de un comprimido.
14. Uso de una mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS o isomaltitol y 1,1-GPM para la preparación de un comprimido para regular el tiempo de disolución del comprimido.
15. Uso de una mezcla de isomaltitol y 1,6-GPS o isomaltitol y 1,1-GPM en la preparación de un comprimido para regular la dureza de comprimido.

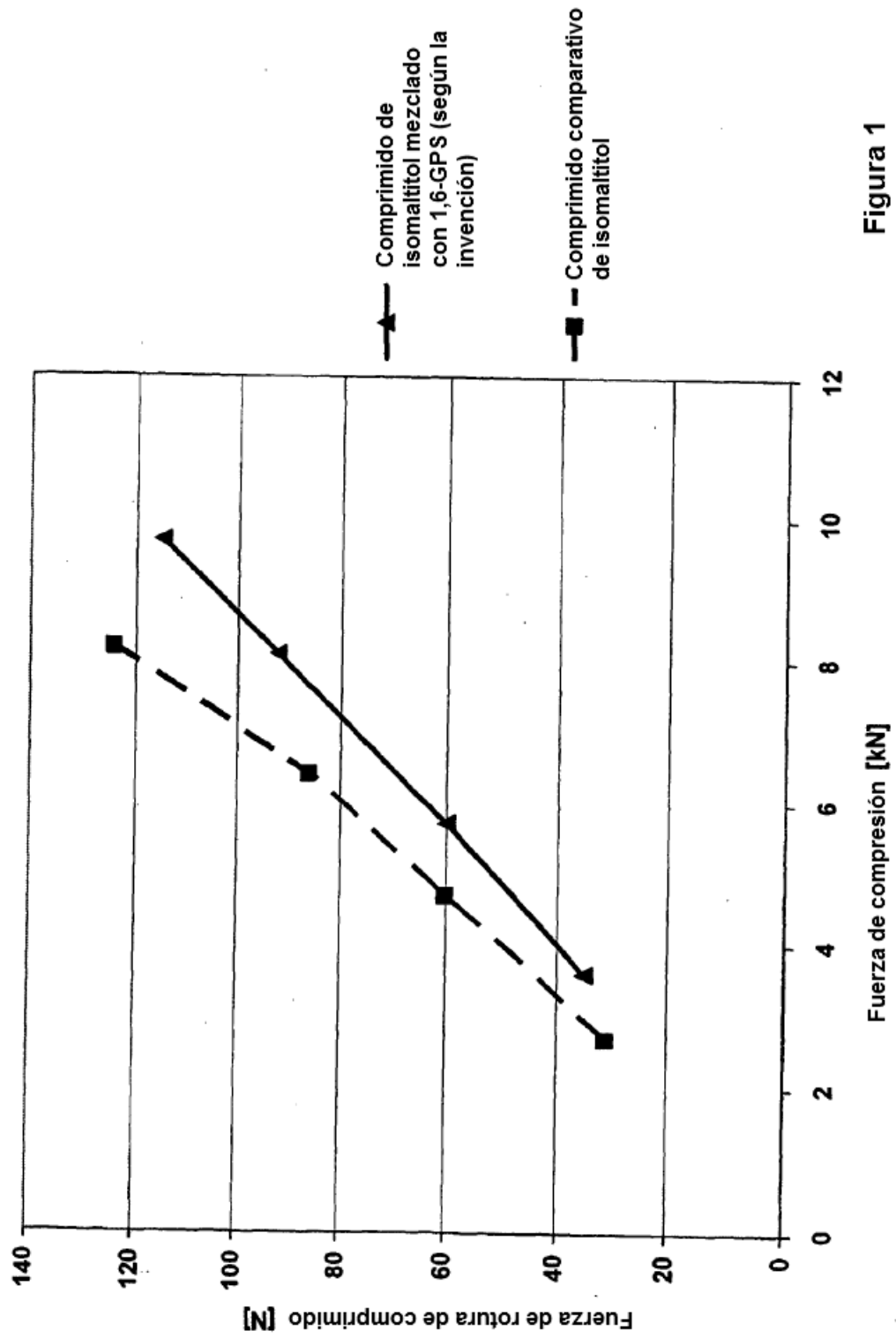


Figura 1

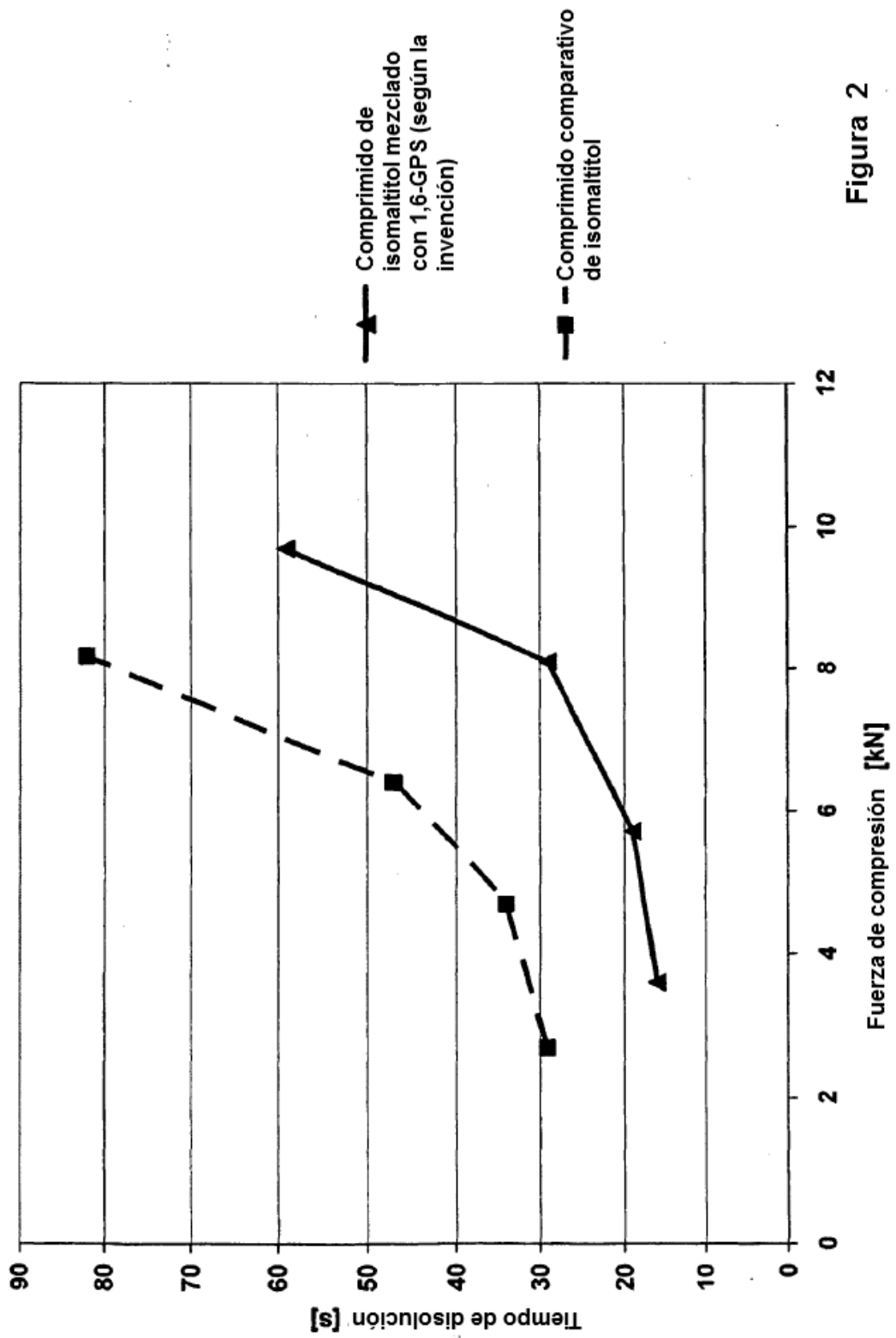


Figura 2

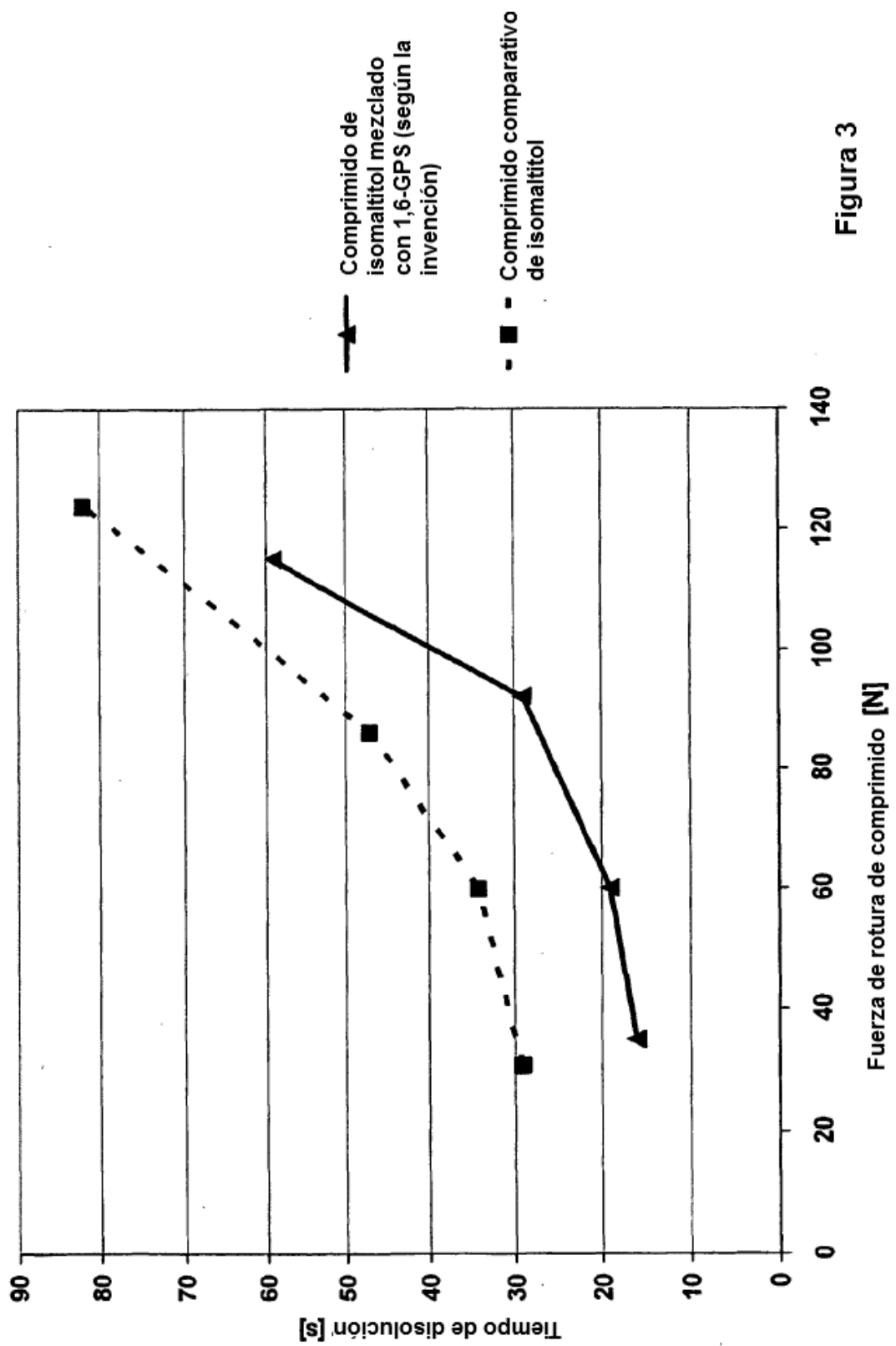


Figura 3