

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 149**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/34 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2005** **E 12155092 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016** **EP 2455067**

54 Título: **Fosfato tricálcico directamente comprimible**

30 Prioridad:

04.05.2004 US 567926 P

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

22.03.2017

73 Titular/es:

INNOPHOS, INC. (100.0%)
259 Prospect Plains Road
Cranbury, NJ 08512, US

72 Inventor/es:

HENDRICKS, LEWIS, ROE;
JOBINS, JILL, MARIE y
CAMARCO, WAYNE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 606 149 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

Fosfato tricálcico directamente comprimible

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a fosfato tricálcico para su uso en formulaciones de comprimidos directamente comprimibles.

Antecedentes de la invención

El fosfato tricálcico es ampliamente utilizado como excipiente en aplicaciones farmacéuticas.

10 Estudios recientes que establecen el valor de los suplementos alimenticios minerales que suministran tanto calcio como fósforo han dado lugar a un interés en la fabricación de formas de dosificación orales, tales como comprimidos o cápsulas y que incluyen formas de dosificación oral masticables tales como comprimidos masticables, en los que el fosfato de calcio es el principal ingrediente.

15 Sin embargo, los intentos de utilizar fosfato tricálcico como el ingrediente principal en formas de dosificación orales han dado como resultado comprimidos que exhiben una indeseable baja dureza. Por otra parte, los comprimidos masticables hechos usando fosfatos de calcio exhiben una indeseable sensación en la boca descrita como "áspera" y/o "calcárea".

Lo que se necesita es una manera de preparar formas de dosificación oral que contengan una alta cantidad relativa de fosfato tricálcico y que exhiban buenas propiedades, incluyendo una dureza aceptable. Una necesidad adicional para dichos comprimidos, si se diseñan para ser comprimidos masticables, es que tengan cualidades sensoriales aceptables, incluida una buena sensación en la boca, sin textura arenosa y sin sabor calcáreo.

20 El documento EP 0 265 951 describe composiciones de fosfato tricálcico granulares directamente comprimibles adecuadas para la formación de comprimidos por compresión directa y comprimidos producidos por compresión directa. El documento EP 0 054 333 describe un procedimiento para tratar finas partículas de fosfato cálcico. El documento WO 99/09958 describe una composición farmacéutica y un procedimiento para preparar comprimidos de metilcelulosa tragables que se desintegran rápidamente. El documento WO 00/28973 describe un procedimiento para la preparación de una composición de calcio oralmente administrable. El documento de EE.UU. 3.314.719 describe el uso de sales de calcio de ácido fosfórico para producir una composición que es adecuada para la compresión directa en la producción de comprimidos.

Sumario de la invención

30 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición de suplemento dietético de calcio directamente comprimible, que comprende, basado en 100 partes en peso ("pep") de la composición:

de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 pep de un aglomerado, que comprende de 90 a 99 partes en peso de partículas de fosfato tricálcico, cada uno teniendo una superficie externa, y de 10 a 1 partes en peso de aglomerante que comprende una polivinilpirollidona, carragenano, o una goma guar, apoyada en al menos una porción de la superficie externa de al menos una porción de las partículas de fosfato tricálcico,

35 de aproximadamente 79 a aproximadamente 10 pep of partículas de un material que contiene calcio diferente que el aglomerado que comprende partículas de fosfato tricálcico que exhiben una distribución de tamaño de partículas en donde menos o igual al 15 por ciento en peso de las partículas tienen un tamaño de partículas mayor que 300 µm (malla 40) y menos o igual al 5 por ciento en peso de las partículas tienen un tamaño de partículas de menos que 50 µm (malla 325),

40 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 pep de un desintegrante, y

de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 pep de un lubricante.

Un procedimiento para preparar una forma de administración oral de una composición de suplemento dietético de calcio comprende comprimir la anteriormente descrita composición de suplemento dietético de calcio directamente comprimible.

45 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una forma de administración oral de una composición de suplemento dietético de calcio, preparada comprimiendo la anteriormente descrita composición de suplemento dietético de calcio directamente comprimible.

Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas

50 Cualquier fosfato tricálcico que cumpla con las especificaciones de la Farmacopea de EE.UU., Vol. 26 ("USP / NF 26") o el Food Chemical Codex quinta edición (Academia Nacional de Ciencias, Washington, D.C.) ("quinta FCC

Ed.") es adecuado para su uso como un componente de los aglomerados de la presente invención. En una realización, las partículas de fosfato tricálcico exhiben una distribución de tamaño de partícula en la que menos o igual al 2% en peso ("%" en peso), más típicamente menos o igual al 0,6% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula mayor de 140 de malla (aproximadamente 100 micras) y menos de o igual a 5 % en peso, más típicamente menos o igual a 2% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de malla de menos de 325 (aproximadamente 50 micras).

Tal como se usa en este documento, "aglutinante" se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de hacer la mezcla, del componente ácido y del componente básico de la composición de la presente invención, compactable en una masa sólida y compacta. Los compuestos aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidonas, goma guar, goma arábica, tragacanto, gelatina, polisacáridos tales como glucosa y sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, carragenano, y materiales celulósicos, incluyendo metilcelulosa y carboximetilcelulosa, así como compuestos de celulosa de hidroxialquilo tales como hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxietil celulosa, así como mezclas de cualquiera de los anteriores.

En una realización, la polivinilpirrolidona se utiliza como aglomerante. Las polivinilpirrolidonas adecuadas son aquellas que tienen un peso molecular promedio en número de más o igual a aproximadamente 30.000. En una realización, el aglutinante polivinilpirrolidona tiene un peso molecular promedio en número (Mw) de aproximadamente mayor o igual a aproximadamente 60.000, más típicamente mayor o igual a aproximadamente 80.000.

En otra realización, la goma de guar, una goma guar modificada, o una mezcla de las mismas se usa como aglutinante. La goma guar se refiere a la fracción soluble en agua de endospermos de tierra de la planta leguminosa *Cyamopsis tetragonolobus*. La goma consiste en cadenas lineales de (1,4)-beta-unidades de manopiranosilo D-con unidades de alfa D-galactopiranosil unidas por enlaces (1,6), con una relación de D-galactosa a D-manosa de aproximadamente 1:2. La goma guar puede tomar la forma de un polvo blanquecino que es dispersable en agua caliente o fría. Las gomas guar modificadas incluyen, por ejemplo guar carboximetilo, guar carboximetilhidroxipropilo, catiónicos de guar hidroxipropilo, guar hidroxialquilo, incluyendo guar hidroxietilo, guar hidroxipropilo, guar hidroxibutilo y gomas guar hidroxialquilo más altas, guars carboxialquilo, incluyendo guar de carboximetilo, guar carboxilpropilo, guar carboxibutilo, y guars carboxi de alquilo superior. Las gomas guar adecuadas son aquellas gomas de guar y gomas guar modificadas que cumplen FCC, especificaciones de la 5ª Edición y soluciones de forma que tengan una viscosidad suficientemente baja para permitir el uso en un proceso de secado por pulverización. En una realización, la goma guar tiene un peso molecular promedio de menos o igual a aproximadamente 2.000.000 daltons, más típicamente, un peso molecular promedio en número de aproximadamente 200.000 daltons a aproximadamente 2.000 daltons.

El aglomerado de la presente invención comprende, basado en 100 partes en peso de la composición:

de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 partes en peso, más típicamente de aproximadamente 93 a aproximadamente 98 partes en peso, y todavía más típicamente de aproximadamente 95 a aproximadamente 97 partes en peso de fosfato tricálcico, y

de aproximadamente 10 a aproximadamente 1 parte en peso, más típicamente de aproximadamente 7 a aproximadamente 2 partes en peso, y todavía más típicamente de aproximadamente 5 a aproximadamente 3 partes en peso de aglutinante.

El aglomerado de fosfato tricálcico y el aglutinante pueden prepararse por cualquier técnica de aglomeración adecuada, incluyendo técnicas de aglomeración por agitación, tales como el secado en lecho fluidizado y mezclado de alto cizallamiento, técnicas de aglomeración por presión, tales como la compresión, o técnicas de aglomeración de pulverización, tales como el secado por pulverización.

En una realización, el aglomerado de fosfato tricálcico y el aglutinante se preparan mediante secado por pulverización de una solución acuosa de fosfato de calcio y el aglutinante.

En una realización, las partículas de aglomerado exhiben una distribución de tamaño de partícula en la que menos o igual al 65 por ciento en peso ("%" en peso), más típicamente 90% en peso, de las partículas tienen un tamaño de partícula de malla superior a 325 (aproximadamente 50 micras) y menos o igual a 10% en peso, más típicamente 2% en peso, de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de malla 60 (aproximadamente 200 micras).

El aglomerado de fosfato tricálcico y el aglutinante se pueden mezclar con otros ingredientes, tales como, por ejemplo, partículas de materiales que contienen calcio, lubricantes, desintegrantes, y agentes de flujo, en un mezclador adecuado, para proporcionar la composición de fosfato tricálcico directamente comprimible de la presente invención.

La composición de suplemento dietético de calcio directamente comprimible de la presente invención comprende, además, partículas de uno o más materiales que contienen calcio distintos del aglomerado. Los materiales que contienen calcio incluyen, quelatos de calcio, tales como por ejemplo, proteinato de calcio, y sales de calcio, tales

como, por ejemplo, carbonato de calcio, gluconato de calcio, citrato de calcio, fosfato tricálcico, o dihidrato de fosfato dicálcico o fosfato dicálcico anhidro, y citrato maleato de calcio.

5 La composición comprende partículas de fosfato tricálcico que exhiben una distribución de tamaño de partícula en la que menos o igual al 15% en peso, más típicamente 2,6% en peso, de las partículas tienen un tamaño de partícula de malla mayor que 40 (aproximadamente 300 micras) y menor o igual a 5% en peso, más típicamente 0,9% en peso, de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de 325 de malla (aproximadamente 50 micras).

10 La composición de suplemento dietético de calcio directamente comprimible de la presente invención comprende además un lubricante. Como se usa en el presente documento, "lubricante" significa una sustancia que reduce la fricción entre la composición de la presente invención y las superficies del aparato utilizado para compactar la composición en una forma comprimida. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos grasos, tales como ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos de ácidos grasos, sales metálicas de ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de zinc y estearato de magnesio, glicoles, tales como polietilenglicol, y talco, así como mezclas de los mismos. En una realización, el componente lubricante de la composición de la presente invención comprende estearato de magnesio.

15 La composición de la presente invención comprende, basado en 100 partes en peso de la composición de 0,5 a 2 partes en peso de un lubricante.

20 La composición de suplemento dietético de calcio directamente comprimible de la presente invención comprende además un disgregante. Tal como se usa en este documento, "disgregante" se refiere a una sustancia que es sustancialmente insoluble en agua, pero que es capaz de hincharse en agua. Los disgregantes sirven para acelerar la desintegración y disolución en un medio acuoso de las formas comprimidas de la composición de la presente invención. Cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que sea sustancialmente insoluble en agua, pero capaz de hincharse en agua con el fin de acelerar la desintegración y disolución en un medio acuoso de las formas de comprimidos de dosificación, por ejemplo, comprimidos, formados a partir de la composición de la presente invención, es adecuado como disgregante de la composición de la presente invención. Los disgregantes adecuados incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, almidones, celulosa microcristalina, proteína de soja, ácido algínico, polivinilpirrolidona reticulada, también conocida como povidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada, también conocida como croscarmelosa de sodio, así como mezclas de los mismos. En una realización, el disgregante de la composición de la presente invención comprende croscarmelosa sódica.

30 La composición de la presente invención comprende, basado en 100 partes en peso de la composición, de aproximadamente 0,5 a 8 partes en peso de un disgregante.

La composición de suplemento dietético de calcio directamente comprimible comprende, basado en 100 partes en peso de la composición:

de 20 a 80 partes en peso, de un aglomerado de acuerdo con la presente invención,

35 de 79 a 10 partes en peso, más típicamente de aproximadamente 70 a aproximadamente 40 partes en peso, de partículas de un material que contiene calcio, fosfato tricálcico típicamente, diferentes que el aglomerado,

de 0,5 a 8 partes en peso de un disgregante, y

de 0,5 a 2 partes en peso de un lubricante.

40 La composición de suplemento dietético de calcio directamente comprimible de la presente invención es útil para preparar formas de dosificación orales acabadas, tales como, por ejemplo, tabletas y comprimidos oblongos, por métodos convencionales, tales como, por ejemplo, usando una prensa de comprimidos, y es resistente al desmoronamiento.

Las formas de dosificación orales de la presente invención exhiben una alta dureza, friabilidad baja y buenas propiedades de disgregación. Las formas de dosificación de comprimidos masticables de la presente invención exhiben una muy buena sensación en la boca y muy baja sensación calcárea y de arenilla.

45 La dureza, como se indica en el presente documento, se mide usando un analizador de la dureza de comprimidos Schleuniger Modelo 2E.

En una realización, la forma de dosificación oral de la presente invención presenta una dureza de más o igual a 15 kilopondios ("kp") (147,1 N), más típicamente, de aproximadamente 20 (196,13 N) a aproximadamente 30 kp (294,2 N), incluso más típicamente de aproximadamente 24 (235,36 N) a aproximadamente 28 kp (274,59 N).

50 En otra realización, la forma de dosificación oral de la presente invención es un comprimido masticable que presenta una dureza mayor o igual a 10 kp (98,06 N), más típicamente, de aproximadamente 12 (117,68 N) a aproximadamente 22 kp (215,75 N), incluso más típicamente de aproximadamente 14 (137,29 N) a 16 kp (156,91 N).

ES 2 606 149 T3

La friabilidad a la que se refiere el presente documento se mide de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos 1216 prueba de friabilidad de la tableta (USP 25) y se expresa como una tasa de desgaste. En una realización, la forma de dosificación oral de la presente invención presenta una friabilidad de menos de 1%, más típicamente menos de aproximadamente 0,6%, incluso más típicamente menos de aproximadamente 0,2%.

- 5 Como se hace referencia en el presente documento, "desintegración" se mide de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos número de método de prueba 701 (USP 26) y se expresa como el tiempo, en segundos, que se requiere para que una tableta se desintegre en fragmentos más pequeños que pasan a través de una pantalla de prueba cuando se sumergen en agua a 37 +/- 2 grados C usando el aparato especificado. En una realización, la forma de dosificación oral de la presente invención presenta una desintegración de 90 segundos, más típicamente menos de 60 segundos.

Tal como se utiliza en este documento, el término "desmoronamiento" significa la pérdida de la integridad física de la pastilla por la separación de un fragmento de la tableta o laminación del cuerpo de la tableta después de la compresión.

Ejemplos de referencia 1-3

- 15 Los aglomerados de fosfato tricálcico comprimibles de los Ejemplos de referencia 1-3 fueron cada uno realizados por secado por pulverización de una suspensión que comprendía, sobre la base de 100 partes en peso de suspensión, 33,6 partes en peso de partículas de fosfato tricálcico ("TCP"), 64,2 partes en peso de agua, y 2,2 partes en peso de uno de tres aglutinantes, es decir, polivinil pirrolidona K30 ("PVP30"), polivinil pirrolidona K90 ("PVP90"), o goma guar.
- 20 El secado por pulverización se realizó en un secador por pulverización de escala de laboratorio Niro Mobile Minor usando las siguientes condiciones:

Amortiguador	100% abierto
atomizador	Turbina
Presión de aire	4 kg / cm ²
Calor	Configuración II
Temporizador	100%

Las distribuciones de tamaño de partícula para las partículas de fosfato tricálcico y para cada uno de los aglomerados se exponen a continuación en la Tabla I.

- 25 Tabla I

Ejemplo N°	(TCP solo)	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3
Aglomerante	-	PVP30	PVP90	Guar
Caudal (g/s)		19.7	37,3	22.3
Densidad aparente (g/ml)	0,391	0,512	0,436	0,463
Densidad compactada (g/ml)	0,536	0,640	0,545	0,634
Tamaño de partícula (%retención acumulada)				
Malla US	(micras)			
60		0	0,1	0,1
80		0,1	0,1	0,1
100		0,1	0,1	0,1

ES 2 606 149 T3

140		65,6	0,1	0,1	0,1
200		85,6	0,1	0,1	0,1
270		96,8	7,2	4	22,8
325		98,4	14,4	12	36
Pan	-	100	100	100	100

Ejemplos 1B-3B y Ejemplo Comparativo C1B

- 5 Los aglomerados de los ejemplos 1-3 se mezclaron con fosfato tricálcico, un desintegrante (AC-DI-SOL, fabricado por FMC Biopolymer Inc.), y un lubricante (estearato de magnesio) en las cantidades relativas. (cada uno dado como partes en peso de ingrediente/100 partes en peso de la formulación) expuestos a continuación en la Tabla II para hacer las formulaciones directamente comprimibles del Ejemplo Comparativo C1B, y los Ejemplos 1B, 2B, y 3B.

Tabla II

	CEx.C1B	EX. 1B	Ex. 2B	Ex.3B
TCP	97,47	82.36	82.36	82.36
TCP-C (Ej. 1)	-	15,11	-	-
TCP-C (Ej. 2)	-	-	15,11	-
TCP-C (Ex. 3)	-	-	-	15,11
desintegrante (AC-DI-SOL)	2,02	2,02	2,02	2,02
Estearato de magnesio	0,51	0,51	0,51	0,51
Total	100	100	100	100

Ejemplos 1C-3C y Ejemplo Comparativo C1C

- 10 Las composiciones directamente comprimibles del ejemplo comparativo C1B y los ejemplos 1B, 2B y 3B fueron comprimidos cada uno en moldes cilíndricos de 0,312" x 0,750" en una prensa de comprimidos (Manesty Betapress) para hacer las pastillas del ejemplo comparativo C1C y Ejemplos 1C, 2C y 3C.

La dureza de los comprimidos se midió utilizando un analizador de dureza de comprimidos Schleuniger Modelo 2E y se expresó en kilopondios (Kp).

- 15 La friabilidad de los comprimidos se mide de acuerdo con la prueba de friabilidad de la tableta de la Farmacopea de EE.UU. 1216 (USP 25) y se expresa como % de desgaste.

- 20 La desintegración de los comprimidos se midió de acuerdo con la Farmacopea de EE.UU., número de método de prueba 701 (USP 26) y se expresa como el tiempo, en segundos, que se requiere para que un comprimido se desintegre en fragmentos más pequeños que pasan a través de una pantalla de prueba cuando se sumergen en agua a 37 +/- 2 grados C, utilizando el equipo especificado.

Las condiciones de formación de comprimidos, % de recubrimiento y propiedades del comprimido, es decir, grosor, dureza, friabilidad y desintegración, para cada Ejemplo Comparativo C1C y los Ejemplos 1C, 2C y 3C, cada uno bajo diferentes condiciones de formación de comprimidos se exponen a continuación en las Tablas III-VI.

Tabla III

Ejemplo comparativo C1C				
Precarga (lb)	400 (181,4 Kg)	800 (362,8 Kg)	800 (362,8 Kg)	800 (362,8 Kg)
Fuerza (toneladas)	1,5	2,0	2,5	3,0
Fuerza de eyección (lb)	80 (36,28 Kg)	-	-	-

ES 2 606 149 T3

Propiedades del comprimido					
	Peso (mg)	1361	1363	1362	
	Dureza (kp)	6,6 (64,72 N)	10,0 (98,07 N)	10,3 (101,01 N)	-
	Espesor (in)	0,303 (7,69 m)	0,295 (7,49 m)	0,291 (7,39 m)	-
	Friabilidad (%)	-	-	-	-
	Desmoronamiento (%)	0	1	98	-

Tabla IV

Ejemplo 1C					
	Precarga (lb)	400 (181,4 Kg)	800 (362,8 Kg)	800 (362,8 Kg)	800 (362,8 Kg)
	Fuerza (toneladas)	1,5	2,0	2,5	3,0
	Fuerza de eyección (lb)	-	-	-	-
Propiedades del comprimido					
	Peso (mg)	1356	1375	1385	1395
	Dureza (kp)	7,9 (77,47 N)	10,9 (106,89 N)	13,2 (129,45 N)	16,5 (161,81 N)
	Espesor (pulgadas)	0,303 (0,77 cm)	0,300 (0,76 cm)	0,293 (0,74 cm)	0,289 (0,73 cm)
	Friabilidad (%)	-	-	-	-
	Desmoronamiento (%)	0	0	0	1

Tabla V

Ejemplo 2C					
	precarga (lb)	400 (181,4 Kg)	800 (362,8 Kg)	800 (362,8 Kg)	800 (362,8 Kg)
	Fuerza (toneladas)	1,5	2,0	2,5	3,0
	Fuerza de eyección (lb)	-	100 (45,36 kg)	100 (45,36 kg)	100 (45,36 kg)
Propiedades del comprimido					
	Peso (mg)	-	1361	1358	1358
	Dureza (kp)	-	11,9 (116,70 N)	14,4 (141,21 N)	19,0 (186,33 N)
	Espesor (pulgadas)	-	0,299 (0,76 cm)	0,284 (0,72 cm)	0,283 (0,72 cm)
	Friabilidad (%)	-	0,23	0,16	0,14
	Desmoronamiento (%)	-	0	0	0
	Desintegración (s)	-	31	33	38

Tabla VI

Ejemplo 3C					
precarga (lb)		400 (181,4 Kg)	800 (362,8 Kg)	800 (362,8 Kg)	800 (362,8 Kg)
Fuerza (toneladas)		1,5	2,0	2,5	3,0
Fuerza de eyección (lb)		-	100 (45,36 kg)	100 (45,36 kg)	100 (45,36 kg)
Propiedades del comprimido					
	Peso (mg)	-	1361	1362	1364
	Dureza (kp)	-	11,1 (108,85 N)	14,6 (143,18 N)	17,0 (166,71 N)
	Espesor (in)	-	0,303 (0,77 cm)	0,291 (0,74 cm)	0,287 (0,73 cm)
	Friabilidad (%)	-	0,25	0,16	0,13
	Desmoronamiento (%)	-	0	0	0
	Desintegración (s)	-	32	41	46

Los resultados muestran un aumento de la dureza de los comprimidos que comprenden el aglomerado fosfato tricálcico de la presente invención, en comparación con comprimidos análogos hechos con fosfato tricálcico convencional.

Ejemplo 4

La composición comprimible directamente del Ejemplo 4A fue preparada mediante la mezcla de:

45,41 partes en peso de un aglomerado fabricado de acuerdo con el proceso descrito anteriormente en el Ejemplo 3,

47,68 partes en peso de fosfato tricálcico TRI-TAB™ (Rhodia Inc.),

4,01 aglutinante adicional (carboximetil celulosa (PH102) FMC Corp.),

0,17 partes en peso de vitamina D₃ 100,

2,02 partes en peso de disgregante ("AC-DI-SOL". FMC Corp.),

0,24 partes en peso de lauril sulfato de sodio, NF 21 (SLS, Stepanol WA-100 (Stepan Corp.)), y

0,48 partes en peso de lubricante (estearato de magnesio).

La mezcla del Ejemplo 4A se comprimió de acuerdo con una prensa de comprimidos (Manesty Betapress) con 0,312" x 0,750" golpes de cápsulas para hacer las cápsulas del Ejemplo 4B.

La dureza, espesor, friabilidad, desmoronamiento, y el rendimiento de desintegración de las cápsulas del Ejemplo 4B fueron cada una ensayadas de acuerdo con los métodos expuestos anteriormente en los Ejemplos 1C-3C y el Ejemplo Comparativo C1C. Las condiciones de formación de comprimidos y los resultados del ensayo se exponen a continuación en la TABLA V.

Tabla V

Ejemplo 4B						
Fuerza (toneladas)		1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
Fuerza de eyección (lb)		70 (31,75 kg)	100 (45,36 kg)	120 (54,43 kg)	140 (63,50 kg)	160 (72,57 kg)
Propiedades del comprimido						
	Peso (mg)	1414	1412	1415	1413	1413
	Dureza (kp)	14,7 (144,15)	19,9 (195,15)	27,3 (267,72)	28,8 (282,43)	31,8 (311,85)

ES 2 606 149 T3

	N)	N)	N)	N)	N)
Espesor (in)	0,331 (0,84 cm)	0,316 (0,80 cm)	0,304 (0,77 cm)	0,296 (0,75cm)	0,290 (0,74 cm)
Friabilidad (%)	0,355	0,247	0,195	0,176	0,177
Desmoronamiento (%)	0	0	0	0	0
Desintegración (s)	25	34	38	42	46

Ejemplo de referencia 5

Los comprimidos masticables del Ejemplo de referencia 5, cada uno nominalmente 5/8" de diámetro, 0,3" de espesor y 2000 mg en peso, se hicieron mediante la compresión de una mezcla de:

- 5 42,59 partes en peso de un aglomerado fabricado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1,
- 51,69 partes en peso de un aglutinante adicional (Xylitab 200 (Danisco)),
- 1,74 partes en peso de aromatizante (SD cereza N & A (Virginia Dare)),
- 1,74 partes en peso de Prosweet N° 875 (Virginia Dare)
- 10 0,16 partes en peso de Aspartame™ (Searle), y
- 2,06 partes en peso de estearato de magnesio.
- en una prensa de comprimidos ("D" Express Press) utilizando utillaje de cara redonda y plana de 5/8".
- Los comprimidos del Ejemplo 5 mostraron una dureza de 12,5 kp (122,58 N), medida como se ha expuesto anteriormente en los Ejemplos 1C-3C y el Ejemplo Comparativo C1C.
- 15 Se encontró que los comprimidos del Ejemplo 5 exhibían un mínimo de sensación a arenilla y sabor calcáreo en una prueba de sabor informal.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de suplemento dietético de calcio directamente comprimible, que comprende, basado en 100 partes en peso de la composición:
- 5 de 20 a 80 partes en peso de un aglomerado, que comprende de 90 a 99 partes en peso de partículas de fosfato tricálcico, cada uno teniendo una superficie externa, y de 10 a 1 partes en peso de aglomerante que comprende una polivinilpirrolidona, carragenano, o una goma guar, apoyada en al menos una porción de la superficie externa de al menos una porción de las partículas de fosfato tricálcico,
- 10 de 79 a 10 partes en peso of partículas de uno o más materiales que contienen calcio diferentes que el aglomerado que comprende partículas de fosfato tricálcico que exhiben una distribución de tamaño de partículas en donde menos o igual al 15 por ciento en peso de las partículas tienen un tamaño de partículas mayor que 300 µm (malla 40) y menos o igual al 5 por ciento en peso de las partículas tienen un tamaño de partículas de menos que 50 µm (malla 325),
- de 0,5 a 8 partes en peso de un desintegrante, y
- de 0,5 a 2 partes en peso de un lubricante.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1, en la que las partículas de uno o más materiales que contienen calcio que no sean el aglomerado se seleccionan de quelatos de calcio, sales de calcio, y mezclas de los mismos.
3. La composición de la reivindicación 1, en el que el lubricante se selecciona de ácidos grasos, aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos de ácidos grasos, sales metálicas de ácidos grasos, glicoles, talco, y mezclas de los mismos.
- 20 4. La composición de la reivindicación 1, en el que el disgregante se selecciona a partir de celulosa de sodio carboximetilo, almidones, celulosa microcristalina, proteína de soja, ácido algínico, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada y mezclas de los mismos.
5. Una forma de dosificación oral de una composición de suplemento dietético de calcio, hecha por la compresión de la composición de la reivindicación 1.
- 25 6. La forma de dosificación oral de la reivindicación 5, en la que la forma de dosificación oral muestra una dureza superior o igual a 98 N (10 Kilopondios), medido usando un analizador de dureza de comprimidos Schleuniger modelo 2E.
7. La forma de dosificación oral de la reivindicación 5, en la que la forma de dosificación oral muestra una dureza superior o igual a 147 N (15 Kilopondios), medido usando un analizador de dureza de comprimidos Schleuniger modelo 2E.
- 30 8. La forma de dosificación oral de la reivindicación 5, en la que la forma de dosificación oral muestra una friabilidad de menos de 1% medida de acuerdo con la farmacopea de EE.UU. 1216, prueba de friabilidad de comprimidos (USP 26).
- 35 9. La forma de dosificación oral de la reivindicación 5, en la que la forma de dosificación oral muestra un tiempo de disgregación, medido de acuerdo con la Farmacopea de EE.UU., número de método de prueba 701 (USP 26), de menos de 90 segundos.