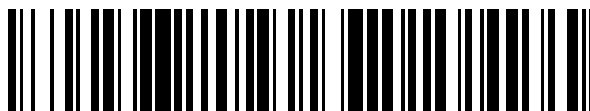


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 719**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2010 PCT/EP2010/004134**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11003602**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010 E 10734451 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2451447**

54 Título: **Sustancia auxiliar con bajo contenido de agua para formación de comprimidos y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

10.07.2009 EP 09009066

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

21.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 655 719 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

Sustancia auxiliar con bajo contenido de agua para formación de comprimidos y procedimiento para su fabricación

5 La presente invención se refiere a una sustancia auxiliar con bajo contenido de agua para formación de comprimidos, de acuerdo con la definición de las reivindicaciones. La composición de la sustancia auxiliar para formación de comprimidos es una composición compresible directamente, que en su uso conduce a propiedades mejoradas del comprimido.

La compresión directa (DC) es un procedimiento simple, rápido, conveniente en costos, suave con el principio activo y flexible, en la fabricación de comprimidos. Sin embargo, por diferentes razones no todos los componentes utilizables para la formulación de comprimidos son adecuados para el uso en este proceso.

10 De este modo, por razones de estabilidad tienen que formularse algunas formas sólidas de administración con materiales base con contenido de agua particularmente bajo. Con hidrogenofosfato anhidro de calcio se ofrece aquí como tal una sustancia base, por ejemplo para la fabricación de formulaciones de comprimidos.

15 Sin embargo, usualmente el hidrogenofosfato anhidro de calcio en polvo no puede ser usado como material soporte para comprimidos sin adiciones especiales en la formación directa de comprimidos, debido a las malas propiedades de fluidez y falta de compresibilidad.

20 Por ello, por regla general son adecuados para este proceso sólo hidrogenofosfatos anhidros de calcio con modificaciones físicas especiales. Sin embargo debido a su carácter material quebradizo, también frecuentemente la compresibilidad de este material en muchas recetas no es suficiente. Además, los tiempos de desintegración de las pellas fabricadas a partir de estos hidrogenofosfatos anhidros de calcio que pueden comprimirse directamente, parcialmente insatisfactorios. También desde el punto de vista organoléptico, el hidrogenofosfato anhidro de calcio DC, debido a la estructura de partícula arenosa y con bordes agudos y su mala solubilidad, exhibe desventajas, de modo que su uso está limitado a las formas de administración con desintegración oral. Además, los hidrogenofosfatos anhidros de calcio muestran en el proceso de formación del comprimido elevadas fuerzas de expulsión, que conducen a una considerable carga mecánica de la pieza y máquinas de formación del comprimido, unida a un elevado desgaste de la pieza de presión, pero también a una carga amplificada en la máquina, lo cual a su vez conduce a indeseados tiempos de parada para reparaciones o también para reemplazos necesarios. En suma, por consiguiente estas propiedades ventajosas tienen repercusión negativa en la durabilidad y vida de la instalación.

30 El documento EP 1 674 083 A1 divulga preparaciones granuladas en lecho fluido, que son comprimidas hasta dar comprimidos y contienen un principio activo, manitol en combinación con un sorbitol y sustancias auxiliares inorgánicas como hidrogenofosfato anhidro de calcio. Por consiguiente, es objetivo de la presente invención poner a disposición un procedimiento, mediante el cual puedan procesarse también estos principios activos y sustancias auxiliares problemáticos en un procedimiento mediante compresión directa, hasta dar comprimidos. Además, es objetivo de la presente invención fabricar a partir de estos principios y sustancias auxiliares, masas que pueden comprimirse bien, que fluyen libremente, que se comprimen de manera sencilla hasta dar comprimidos, evitando las desventajas mencionadas anteriormente.

40 La solución de la presente invención ocurre por sí mediante la fabricación de masas que fluyen libremente, que se comprimen bien, por la combinación inteligente y/o modificación física de los componentes principales de una receta de comprimido, que permite una compresión directa también por adición de los componentes de receta que son menos aptos para dar comprimidos. En particular, se aprovechan las propiedades de los diferentes componentes añadidos, de modo que estos materiales DC se procesan de manera sencilla, son inertes fisiológica y químicamente y se dejan procesar ya a fuerzas de presión tan bajas como sea posible, hasta dar comprimidos con muy buena dureza de comprimido, simultáneamente con tiempos de desintegración suficientemente rápidos.

45 En particular es objetivo de la presente invención una composición directamente compresible para la fabricación de comprimidos, consistente en una composición granulada por coatomización, que contiene hidrogenofosfato anhidro de calcio y una sustancia plástica auxiliar para formación de comprimidos en forma de manitol y sorbitol, en la que el contenido de calcio está en el intervalo de 14 a 21 % en peso referido a la cantidad total, y que exhibe una pérdida por secado inferior a 2 % en peso, en particular inferior 1 % en peso.

50 Esta composición directamente compresible para la fabricación de comprimidos, consiste en particular en hidrogenofosfato anhidro de calcio y por lo menos un poliol.

De modo particularmente preferido, la composición consiste en hidrogenofosfato anhidro de calcio y por lo menos un poliol, elegido de entre el grupo de manitol, sorbitol, xilitol y eritritol. En esta composición están presentes de modo preferido en particular hidrogenofosfato anhidro de calcio y los polioles manitol y sorbitol.

5 Se han mostrado propiedades particularmente buenas, cuando para la fabricación de estas composiciones directamente compresibles para la fabricación de comprimidos se usa una combinación de 50 - 85 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio, 10 - 40 % en peso de manitol y 5 - 20 % en peso de sorbitol, en particular una combinación que contiene 50 a 80 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio, 15 a 25 % en peso de manitol y 7 a 13 % en peso de sorbitol.

De modo particular se prefieren las correspondientes composiciones directamente compresibles, cuando en ellas está presente una combinación de 65 a 85 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio, 17 a 23 % en peso de manitol y 8 a 12 % en peso de sorbitol.

10 En particular se prefieren composiciones directamente compresibles para la fabricación de comprimidos, que consisten en una combinación de 60 a 80 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio, 15 a 25 % en peso de manitol y 5 a 15 % en peso de sorbitol. También exhiben propiedades ventajosas las correspondientes composiciones en las cuales está presente hidrogenofosfato anhidro de calcio en una cantidad de 65 a 75 % en peso, manitol en una cantidad de 17 a 23 % en peso y sorbitol en una cantidad de 8 a 12 % en peso y han sido granuladas por coatomización mutuamente. Las composiciones directamente compresibles granuladas por
15 coatomización, como se describen aquí, se dejan dosificar muy bien tanto para la formación de comprimidos como también para la fabricación de cápsulas, porque exhiben un conveniente ángulo de flujo en el intervalo de 29 a 33,4°. Puesto que estas composiciones poseen densidades aparentes en el intervalo de 0,56 a 0,77 g/ml y densidades después de compactación en el intervalo de 0,73 a 0,92 g/ml, se dejan procesar particularmente bien hasta dar comprimidos con durezas de comprimido comparativamente altas. En esta relación, es particularmente
20 ventajosa la distribución de grano en las composiciones directamente compresibles, y concretamente las composiciones de acuerdo con la invención exhiben una distribución de grano con máx. 3 % en peso de grano que pasa la criba con un tamaño de grano <32 µm, máx. 5 % en peso de grano retenido por la criba con un tamaño de grano >500 µm, y 50 a 90 % en peso de una fracción de grano con tamaño de granos en el intervalo de 100 a 315µm. Con ello, también es objetivo de la presente invención una composición directamente compresible, que exhibe un contenido de calcio de 14 a 21 % en peso referido a la cantidad total, en el que exhibe una pérdida por
25 secado inferior a 2 % en peso, en particular inferior a 1 % en peso. De manera ventajosa, las composiciones directamente compresibles encontradas aquí se comprimen mediante compresión con una fuerza de presión de 20 kN hasta dar comprimidos con durezas de > 270 N, que requieren una fuerza de expulsión <215 N, poseen una friabilidad <0,16 %, y simultáneamente muestran un tiempo de desintegración <580 segundos. En particular se dejan formar mediante compresión con una fuerza de presión de 20 kN hasta pellas con durezas de >300 N, unido a una fuerza de expulsión de <100 N, que poseen una friabilidad de <0,16 % y un tiempo de desintegración de <580 segundos. Al aumentar la fuerza de presión a 30 kN se obtienen pellas con durezas de >350N, unido a una fuerza de expulsión de <115N, una friabilidad de máximo 0,14 % y un tiempo de desintegración de <550 segundos. Con ello, es objetivo de la presente invención también una composición o formulación que contiene esta composición
30 compresible y está presente como forma sólida o comprimido. Tal composición o formulación puede contener una o varias adiciones insolubles en agua y/o solubles en agua, distribuidas de manera homogénea. Estas adiciones son elegidas preferiblemente de entre el grupo de principios activos farmacéuticos, extractos de plantas, edulcorantes, colorantes, ácido cítrico, vitaminas y elementos traza. Además, una composición o formulación de acuerdo con la invención así, puede contener uno o varios principios activos farmacéuticos del grupo de los analgésicos, en particular sin embargo también uno o varios edulcorantes, elegidos de entre el grupo de Acesulfame K, Aspartame®, sacarina, ciclamato, sucralosa y neohesperidina DC.

La presente invención se materializa mediante un procedimiento para la fabricación de composiciones directamente compresibles para la fabricación de comprimidos, en la que una solución o suspensión que contiene 50 a 85 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio, 10 a 40 % en peso de manitol y 5 a 20 % en peso de sorbitol en agua,
45 preferiblemente 60 a 80 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio, 15 a 25 % en peso de manitol y 7 a 13 % en peso de sorbitol en agua, en la que en 4 partes de agua están disueltas o suspendidas 4 partes de sólido, sea en modo de lote o continuo, es sometida a un proceso de granulación por coatomización en un granulado de lecho fluido.

50 Mediante ensayos se encontró que la combinación de hidrogenofosfato anhidro quebradizo de calcio con un material más bien plástico en comparación con él, como por ejemplo un poliol, conduce a una calidad de comprimido claramente mejorada, que por un lado se muestra en una compresibilidad notablemente mejorada, y por otro simultáneamente pueden obtenerse comprimidos con tiempo más rápido de desintegración de comprimido. En particular se encontró que a partir de una combinación consistente en una composición granulada por coatomización de aproximadamente 50 - 85 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio en polvo,
55 aproximadamente 10-40 % en peso de manitol y aproximadamente 5 - 20 % en peso de sorbitol puede obtenerse un producto mejorado de modo correspondiente. En particular, mediante un proceso de granulación por coatomización se obtiene un producto óptimo respecto a su comportamiento de fluidez, compresibilidad, propiedades de desintegración y otros parámetros galénicos claves, para el proceso de formación directa de comprimido. El material de acuerdo con la invención muestra propiedades claramente mejoradas frente a las que

serían posibles por ejemplo por mezcla física simple, incluso usando componentes individuales que pueden ser transformados directamente en comprimidos. Se encontró además que sólo con adición de una cierta cantidad de sorbitol, mejoran las propiedades galénicas de estos productos de coatomización.

5 En la fabricación de comprimidos debe tenerse cuidado en particular con los principios activos sensibles frente a la humedad, para que mediante las sustancias auxiliares usadas en una receta galénica, se evite al máximo la incorporación de agua.

10 Además, la relación de los tres componentes mencionados anteriormente tiene que ser mantenida en un intervalo óptimo, para obtener el mejor perfil de fuerza de presión/dureza o dureza/tiempo de desintegración. En particular, se encontró que las propiedades mejoradas se obtienen cuando la relación en peso está en un intervalo entre aproximadamente 50: 40 : 10 y 70 : 20 : 10 referida a la relación de hidrogenofosfato anhidro de calcio a manitol a sorbitol usados. En este intervalo, las composiciones correspondientes suministran perfiles de fuerza de presión/dureza o dureza/tiempo de desintegración particularmente mejorados. Evidentemente en esta composición existe una relación equilibrada entre la plasticidad de los polioles y el carácter quebradizo del hidrogenofosfato anhidro de calcio, lo cual determina las muy buenas propiedades de compresión.

15 Para el mejoramiento de la compresibilidad del hidrogenofosfato anhidro de calcio, simultáneamente con tiempo más rápido de desintegración del comprimido y fuerzas de expulsión tan bajas como sea posible en el procesamiento, se encontró que mediante la combinación del hidrogenofosfato anhidro quebradizo de calcio con un material más bien plástico en comparación con él, como por ejemplo un poliol, mejora claramente la calidad resultante del comprimido.

20 En particular, se encontró que mediante la granulación por coatomización de una combinación de aproximadamente 70 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio en polvo, con aproximadamente 20 % en peso de manitol y aproximadamente 10 % en peso de sorbitol se obtiene un producto óptimo respecto a su comportamiento de fluidez, compresibilidad, propiedades de desintegración y fuerza de expulsión, para el proceso directo de formación de comprimido. Ninguno de los dos polioles posee agua de cristalización y con ello prácticamente no aportan
25 prácticamente ninguna cantidad adicional de agua a la formulación. Además, bajo las condiciones descritas de granulación por coatomización, es posible obtener material con bajo contenido de agua, con una pérdida por secado <1 % en peso. El material de acuerdo con la invención muestra propiedades de procesamiento claramente mejores, comparadas por ejemplo con las que podrían obtenerse mediante mezcla física simple de los correspondientes componentes individuales con bajo contenido de agua. Frente a un hidrogenofosfato anhidro de
30 calcio que de manera comparativa puede ser bien transformado directamente en comprimido, que es obtenible en el mercado bajo el nombre comercial "Fujicalin", las composiciones fabricadas de acuerdo con la invención exhiben propiedades mejoradas. De este modo, para mayores fuerzas de compresión, mejoran las propiedades de formación de comprimido respecto a fuerza de presión/dureza, dureza/tiempo de desintegración, y muy particularmente respecto a las fuerzas necesarias de expulsión.

35 De manera sorprendente se encontró que en particular mediante adición de sorbitol, mejoran las propiedades galénicas del producto obtenido por coatomización, y concretamente en particular cuando se usan los tres componentes mencionados anteriormente, en la relación mutua óptima. Evidentemente, en esta composición está presente una relación equilibrada entre plasticidad (de los polioles) y carácter quebradizo (del hidrogenofosfato anhidro de calcio), lo cual determina las muy buenas propiedades de compresión.

40 Tiene que ser objetivo de la fabricación de las composiciones con propiedades mejoradas de formación de comprimidos de acuerdo con la invención también, fabricar un producto con una distribución muy homogénea del hidrogenofosfato anhidro de calcio escasamente soluble en agua a valor neutro de pH, en una matriz de los dos polioles manitol y sorbitol solubles en agua. Como mostraron los ensayos, esta distribución homogénea se alcanza mediante un procedimiento de granulación por coatomización de todos los componentes desde una solución o
45 suspensión acuosa, en un lecho fluido.

Para obtener este hidrogenofosfato anhidro de calcio distribuido tan homogéneamente como sea posible en la matriz de poliol, mediante granulación por coatomización, en un procedimiento en lote se genera por ejemplo primero un granulado de partida (atomización previa) el cual sirve entonces en forma de una pequeña cantidad para la carga en el lecho fluido, para otro o varios otros procesos de granulación por coatomización (atomización
50 principal). De este modo puede reducirse la cantidad de hidrogenofosfato anhidro de calcio distribuido de manera no homogénea en la matriz de poliol, cada vez más hasta una fracción despreciable. De manera ideal se obtiene una distribución homogénea óptima del hidrogenofosfato anhidro de calcio en la matriz de poliol, cuando ya al comienzo del proceso de cogranulación está presente en el granulador de lecho fluido un producto que exhibe una distribución homogénea. En ese caso pueden omitirse las atomizaciones previas.

55 En un modo continuo de operación del granulador de lecho fluido, mediante el retiro continuo de producto granulado por coatomización y un retorno parcial del producto formado al proceso, se procede de modo que después de un

tiempo determinado el proceso se encuentra en equilibrio y se obtiene el hidrogenofosfato anhidro de calcio deseado distribuido de manera homogénea en la matriz de poliol. Cuando al comienzo en el granulador de lecho fluido ya está presente un producto que exhibe una distribución homogénea, evidentemente se acorta el tiempo para el inicio del proceso continuo hasta el equilibrio.

- 5 Con el material así obtenido se pone a disposición de los galenos un producto óptimo respecto a las propiedades de formación directa de comprimido, con cuya ayuda también principios activos que tienen per se mala formación de comprimidos y además también sensibilidad frente a la humedad, pueden ser accesibles a este procedimiento sencillo de formación de comprimidos. Por su contenido de calcio y fósforo, además el producto es utilizable para la formulación de pellas enriquecidas con calcio y fósforo, por ejemplo en comprimidos masticables para el suplemento nutricional. También se ofrece este uso en particular, porque por la fina distribución del hidrogenofosfato anhidro de calcio que tiene de manera inherente sabor arenoso, en una matriz de los polioles con sabor dulce y frío, el material obtiene muy buenas propiedades sensoriales. Con ello, se pone a disposición una composición, que aparte de propiedades sensoriales agradables (sensación en la boca) también exhibe propiedades claramente mejoradas de compresión directa. Además, el material muestra una muy baja pérdida por secado.

En esta relación, las composiciones fabricadas a partir de hidrogenofosfato anhidro de calcio, manitol y sorbitol, granuladas por coatomización de acuerdo con la invención muestran una serie de ventajas inesperadas:

1. Muy buenas propiedades de compresibilidad directa:

- 20 - Mientras comúnmente el hidrogenofosfato anhidro de calcio y el manitol pueden ser comprimidos más bien difícilmente hasta dar comprimidos, la combinación triple de hidrogenofosfato anhidro de calcio, manitol y sorbitol exhibe después de la granulación por coatomización muy buenas propiedades en la compresión directa, en particular cuando los componentes son sometidos de antemano en determinadas relaciones de cantidad a una granulación por coatomización. Los productos así obtenidos se procesan a continuación hasta dar comprimidos con propiedades mejoradas.

- 25 - En los ensayos se alcanzaron las mejores relaciones de fuerza de presión-dureza para una relación mutua de los tres componentes de 70 : 20 : 10, 60 : 30 : 10 y 50 : 40 : 10. Para combinaciones con una relación mutua de los componentes individuales en este intervalo, se presentan evidentemente para la compresión relaciones óptimas de las propiedades quebradizas del hidrogenofosfato anhidro de calcio y las propiedades plásticas de una combinación manitol/sorbitol. En particular una combinación en la relación de aproximadamente 70 : 20 : 10 muestra, para mayores fuerzas de presión, los comprimidos más duros sin tendencia a la cobertura y con baja friabilidad.

- 30 - Las composiciones granuladas por coatomización con una elevada proporción de hidrogenofosfato anhidro de calcio o también aquellas composiciones en las cuales había sido granulado por coatomización hidrogenofosfato anhidro de calcio sólo con manitol o sólo con sorbitol, muestran peores compresibilidades.

- 35 - Frente a las calidades de hidrogenofosfato anhidro de calcio compresible directamente (DC) común en el mercado, las propiedades de compresión directa de las combinaciones triples granuladas por coatomización de acuerdo con la invención, mejoran. Esto es válido así mismo en la comparación con una mezcla física de hidrogenofosfato anhidro de calcio DC común en el mercado con el per se muy bien compresible directamente tipo manitol DC (Pardeck® M 200) y sorbitol DC (Pardeck® SI 150) en la relación en peso de 70 : 20 : 10.

- 40 - Solamente el hidrogenofosfato anhidro de calcio obtenible en el mercado bajo el nombre Fujicalin®, muestra un perfil similar de fuerza de presión-dureza, en el que sin embargo las composiciones granuladas por coatomización de acuerdo con la invención con una relación mutua de componentes individuales en el intervalo de 60 : 30 : 10 y 70 : 20 : 10 y para mayores fuerzas de presión, también exhiben frente a Fujicalin® durezas mejoradas de comprimido.

2. Tiempos más rápidos de desintegración de las pellas también en intervalos de elevada dureza

- 45 - Mediante la granulación por coatomización como combinación triple de 50 a 85 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio con preferiblemente por lo menos dos polioles, en particular preferiblemente manitol y sorbitol, se alcanzan todavía bajos tiempos de desintegración, simultáneamente con elevadas dureza de comprimido, también sin adición de componentes que promueven la desintegración (agentes de desintegración). Una mayor adición de hidrogenofosfato anhidro de calcio conduce a un retardo en el tiempo de desintegración.

- 50 - En los ensayos, en particular las combinaciones triples granuladas por coatomización de hidrogenofosfato anhidro de calcio, manitol y sorbitol en la relación en peso de 70 : 20 : 10 mostraron en un intervalo de dureza de comprimido claramente más amplio, menores tiempos de desintegración, y concretamente claramente más cortos que los de hidrogenofosfato anhidro de calcio DC obtenible en el comercio o en comparación con la mezcla física de los componentes individuales de los materiales DC. Solamente el Fujicalin® mencionado anteriormente muestra

tiempos más cortos de desintegración, sin embargo unidos a un inconveniente perfil de fuerza de presión/dureza. En particular, con Fujicalin® no se pueden alcanzar las elevadas durezas de comprimido del ejemplo E (70 : 20 : 10) y D (60 : 30 : 10).

3. Menor residuo de secado

5 - De manera ventajosa, las composiciones de acuerdo con la invención muestran menores pérdidas por secado de <1 % en peso (a 105 °C por 3 h). Esto indica que también mediante el proceso de granulación por coatomización no se liga agua libre.

- Con ello, las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas para la formulación también con principios activos y sustancias auxiliares sensibles frente a la humedad.

10 4. Estabilidad mecánica de los comprimidos resultantes

15 La estabilidad mecánica de formulaciones farmacéuticas en forma de granulados o comprimidos es evaluada, entre otros, mediante su friabilidad. La friabilidad es la medida en porcentaje en peso para el desgaste mecánico de los comprimidos bajo cargas mecánicas. Desde la fabricación hasta el consumo final, los comprimidos son expuestos a cargas físicas. Por ello tienen que ser desarrollados de modo que soporten los impactos producidos, con tan bajo deterioro como sea posible.

20 Para establecer cómo resisten estas cargas los comprimidos que van a ser probados y poder sacar conclusiones sobre el procesamiento adicional (por ejemplo lacado, producción de grageas, confección), se ejecutan pruebas de friabilidad o abrasión. Al respecto, los comprimidos son ensayados de acuerdo con el principio de un movimiento repetitivo en tambor de friabilidad de Roche o de abrasión. En las Farmacopeas se definen las condiciones de prueba, como el número de ejemplares, el número de revoluciones y velocidad de prueba. Se denomina como abrasión a la masa que pierden los comprimidos por la carga mecánica.

Para la determinación de la friabilidad están disponibles en el mercado diferentes aparatos, en diferentes formas de realización. El aparato de prueba ERWEKA TDR 100 es un sistema de combinación semiautomático de un aparato de abrasión/friabilidad ERWEKA y una balanza analítica Sartorius (Erweka Apparatebau, Heusenstamm).

25 Son otros aparatos:

Equipo de prueba de friabilidad del tipo TAP Nr. 43651, Erweka Apparatebau, Heusenstamm

Equipo de prueba de abrasión de Arzneimittelwerk Dresden, Dresde,

Equipo de análisis de friabilidad del tipo PTF 1, compañía Pharmatest,

Roche Friabilator, J. Engelsmann AG, Ludwigshafen/Rhein

30 La friabilidad de los comprimidos que van a ser probados es ensayada en estos aparatos de acuerdo con procedimientos, como se describen en Ph. Eur. Nachtrag 2001 o Ph. Eur. 6a entrega placa 2008 bajo "2.9.7 Friabilität von nicht überzogenen Tabletten".

35 Para la valoración, puede moverse un número establecido de comprimidos libres de polvo en un tambor con un deflector interno, por un tiempo determinado y número de revoluciones establecido. A continuación se determina la pérdida de masa de los comprimidos liberados de polvo, en porcentaje.

En los ensayos de la presente invención se determinó la friabilidad de los comprimidos fabricados por compresión, en lo cual como se describe en la Ph. Eur. 6a entrega, placa 2008 bajo 2.9.7, se investigó la abrasión de los comprimidos en un aparato de friabilidad de acuerdo con Roche. Se ejecutaron con el aparato en cada caso 100 revoluciones, en las que la velocidad de revolución estuvo en 25 +/-1 min⁻¹.

40 - Las friabilidades de las composiciones de acuerdo con la invención, consistentes en la combinación triple en una relación en peso en el intervalo entre 50 : 40 : 10 y 70 : 20 : 10, en particular las composiciones granuladas por coatomización investigadas, en la relación de 50 : 40 : 10, 60 : 30 : 10 y 70 : 20 : 10, se reducen esencialmente para todas las fuerzas de presión probadas, en comparación con las calidades de hidrogenofosfato anhidro de calcio DC obtenible en el mercado. Para estas composiciones, en la compresión no se observa ninguna "cobertura". Mediante
45 ello, estas composiciones hacen posible una manipulación muy segura de los comprimidos o pellas fabricados, en los otros procesos, por ejemplo en máquinas de empaque o instalaciones de cobertura, o en el retiro de las ampollas por parte de los pacientes. Solamente los productos comprimidos a base de Fujicalin® muestran muy buenas friabilidades, en las que sin embargo no se alcanzan las durezas más altas de los ejemplos D y E para las fuerzas de presión más altas.

5. Bajas fuerzas de expulsión:

5 - Las fuerzas de expulsión de las composiciones C, D, E investigadas, en particular para la composición E con una relación mutua en peso de los componentes individuales de 70 : 20 : 10, se reducen para todas las fuerzas de compresión ensayadas, para elevadas durezas de comprimido, en comparación con las del hidrogenofosfato anhidro de calcio compresible directamente, obtenible en el mercado. Esto conduce por consiguiente a una óptima conservación de la herramienta de compresión (herramienta de estampado) y de las máquinas de formación de comprimidos, por uso de las composiciones de acuerdo con la invención.

En particular Fujicalin® muestra para todas las fuerzas de compresión, fuerzas de expulsión claramente más altas, lo cual es un indicador de una elevada carga mecánica para la herramienta de formación de comprimido.

10 Por uso de las composiciones de acuerdo con la invención, durante la formación del comprimido no se adhieren éstas al sello ni a las matrices de la máquina de formación de comprimido ni entre el sello y las matrices. Las composiciones de acuerdo con la invención tampoco tienen tendencia a acumularse en los sellos y matrices y causar con ello fricción entre el sello y la matriz. Por ello, se expulsan con menor presión de las matrices de formación de comprimidos.

15 Las composiciones de acuerdo con la invención permiten el trabajo industrial en las correspondientes máquinas de formación de comprimidos, de manera continua y estable por un largo tiempo, sin que ocurra una denominada marcha áspera de la máquina.

6. Elevada cantidad de hidrogeno fosfato de calcio:

20 - Ya mediante la producción del producto previo para la fabricación de comprimidos mediante granulación por coatomización de hidrogenofosfato anhidro de calcio, manitol y sorbitol en relaciones en peso de acuerdo con la invención, se obtienen composiciones con una elevada cantidad de hidrogenofosfato de calcio, en particular mediante granulación por coatomización en la relación de peso 70 : 20 : 10. Por ello pueden usarse estas composiciones para el enriquecimiento en calcio y fósforo en alimentos, suplementos nutricionales o en preparaciones farmacéuticas, en particular en forma de bolsitas para polvo, pellas o en cápsulas. Además, el ángulo de flujo del material fabricado en el intervalo de 29 a 33,4° es óptimo para el procesamiento adicional. Con ello, el material es adecuado de manera sobresaliente por ejemplo para la dosificación individual en las matrices de las máquinas de formación de comprimidos, para la formación de comprimidos o para el empaque mecánico de bolsitas.

7. Buenas propiedades de sabor:

30 Mediante la distribución muy fina del hidrogenofosfato de calcio fino en la matriz del poliol que sabe dulce y enfría, se cubre la sensación arenosa desagradable en la boca del hidrogenofosfato de calcio prácticamente insoluble en agua al valor neutro de pH, de modo que mediante el uso de las composiciones de acuerdo con la invención mejora el cumplimiento al cliente o al paciente.

8. Observación al Fujicalin®:

35 Los ensayos han mostrado que el Fujicalin® obtenible en el mercado se acerca al máximo en sus propiedades galénicas a las composiciones granuladas por coatomización de acuerdo con la invención. Sin embargo, las composiciones de acuerdo con la invención exhiben mejoramientos esenciales frente a Fujicalin®.

Fujicalin® exhibe

40 a) como se dijo anteriormente, un deterioro en la compresibilidad a fuerzas de presión elevadas (20 y 30 kN), en particular frente a composiciones de las relaciones en peso 70 : 20 : 10 (E) y 60 : 30 : 10 (D).

b) las máximas fuerzas de expulsión frente a todos los ejemplares probados para todas las 4 fuerzas de presión probadas, también considerando las durezas alcanzables de comprimidos.

45 Para la ejecución de la granulación por coatomización se fabrican de antemano soluciones o suspensiones acuosas de los diferentes componentes. Preferiblemente se trabaja con soluciones o suspensiones al 50 % [al 50% (m/m)], en las que los datos de porcentajes se refieren a los respectivos porcentajes en peso. Al respecto, se disuelven o suspenden las sustancias secas en agua desmineralizada. Para la realización de la granulación por coatomización se ajustan las relaciones cuantitativas en solución de hidrogenofosfato anhidro de calcio a los polioles manitol y sorbitol, de modo que las relaciones cuantitativas deseadas en la sustancia coatomizada se encuentran en la relación mutua de acuerdo con la invención. Para la preparación de la solución de atomización se coloca previamente en un recipiente de preparación la cantidad estimada previamente de agua desmineralizada. Se incorporan agitando en el agua a 20 - 25°C los polioles sorbitol y manitol hasta disolución total. En esta solución

clara se incorpora así mismo bajo agitación el hidrogenofosfato de calcio y se agita la suspensión blanca por el tiempo necesario, hasta que se ha desintegrado todo aglomerado eventualmente formado. Esta solución/suspensión es atomizada bajo agitación permanente en la granulación por coatomización.

5 Para obtener un hidrogenofosfato de calcio distribuido en la matriz de poliol de la manera más homogénea posible, puede generarse primero en un procedimiento de lote, un granulado de partida (atomización previa), de donde entonces puede usarse en cada caso una cantidad pequeña para la carga en el lecho fluido, para uno o varios otros procesos de granulación por coatomización (atomizaciones principales). De este modo puede reducirse cada vez más hasta una fracción despreciable, la cantidad de hidrogenofosfato de calcio distribuido de manera no homogénea en la matriz de poliol.

10 Es esencialmente más sencillo naturalmente cuando como granulado de partida se usa material coatomizado de la composición deseada, que había sido tomado de atomizaciones precedentes y puede ser colocado previamente en el lecho fluido. La atomización ocurre entonces como se describe en los siguientes ejemplos para la atomización principal.

15 La fabricación continua es ejecutada de manera similar a lo descrito en los documentos EP 1 453 781A1, EP 1 319 644 A1 y WO 00/76650 A1 por ejemplo para la fabricación de alfa- o beta-manitol. En particular, la fabricación continua de las composiciones de acuerdo con la invención ocurre en un granulador de lecho fluido con retorno de polvo y extracción continua de producto, en el que el promedio de tamaño de grano del producto surgido es controlado por la corriente de aire en el lecho fluido.

20 Mediante esta granulación por coatomización se logra una distribución muy homogénea del hidrogenofosfato anhidro de calcio escasamente soluble en agua para valores neutros de pH, en una matriz de los dos polioles manitol y sorbitol solubles en agua. Esta distribución homogénea es lograda mediante un procedimiento de granulación por coatomización de todos los componentes de solución o suspensión acuosa, en un lecho fluido. Aparte de un producto con propiedades sensoriales (sensación en la boca) agradables, de este modo se obtiene también un producto con muy buenas propiedades de compresión directa.

25 El principio del procedimiento de granulación por coatomización y la construcción de la instalación aparecen en los documentos EP 1 453 781 (beta-manitol), EP 1 319 644 (alfa-manitol) y WO 00/76650.

30 Mediante la variación de los parámetros del procedimiento presión de atomización, cantidad de atomización, cantidad de polvo retornado, corriente de aire caliente y temperatura del aire caliente, se fabrican los tamaños de partícula deseados. Dado el caso, puede realizarse también una limitación del grano mediante una clasificación en criba en la descarga de la instalación. El grano grueso puede ser conducido mediante un ventilador de molienda, desmenuzado de vuelta al sistema de atomización.

35 En principio, la fabricación de las composiciones de acuerdo con la invención ocurre de manera similar a la descrita en los documentos EP 1 453 781A1, EP 1 319 644 A1 para la fabricación de alfa- y beta-manitol o en el documento WO 00/76650 A1, y concretamente la granulación por atomización ocurre en un granulador de lecho fluido con retorno de polvo, en el que la atomización de las soluciones o suspensiones ocurre por medio de boquillas para dos materiales, mediante las cuales simultáneamente el polvo retornado es transportado a la zona de atomización.

40 Con este propósito, se ajusta la presión de atomización en las boquillas para dos materiales en el intervalo de 2 - 4 bar; preferiblemente se trabaja en el intervalo de 2,5 - 3,5 bar. La cantidad de gas caliente suministrado a la boquilla para dos materiales es regulada de modo que es entregado a aproximadamente 1,5 - 3m³/(h kg de suspensión) con una temperatura de aproximadamente 80 - 110°C.

El retorno de polvo es ajustado de modo que ocurre un retorno de sólidos en el intervalo 0,2 - 2,0 kg de sólidos/(h kg de suspensión). Preferiblemente se trabaja en el intervalo de 0,5 - 1,5 kg de sólidos/(h kg de solución). De modo particularmente conveniente se diseña el proceso, cuando el retorno de sólidos está en el intervalo de 0,5 - 1,0 kg/(h kg de solución).

45 Para la ejecución del procedimiento, tiene que inyectarse en la instalación aire calentado previamente. Se alcanzan buenos resultados cuando el aire alimentado a la instalación es calentado previamente a una temperatura en el intervalo de 45 - 120 °C. Es conveniente para el proceso de acuerdo con la invención, cuando la alimentación de aire exhibe una temperatura en el intervalo de 65 - 110 °C. Es particularmente ventajoso para la formación de un hidrogenofosfato de calcio/manitol/sorbitol granulado por coatomización con buenas propiedades de formación de comprimidos, cuando la temperatura del aire inyectado está en el intervalo de 70 - 100 °C. La cantidad suministrada de aire es regulada de acuerdo con la invención de modo que en la instalación se inyectan 1000 - 2000 m³/m² por hora, en particular 1200 - 1700 m³/m² por hora.

Junto con los parámetros restantes ajustados, se presentan condiciones convenientes del procedimiento cuando la corriente de aire es conducida a la instalación de modo que se ajusta la temperatura del aire de escape al intervalo

de 30 - 50 °C y se ajusta la temperatura del producto formado a una temperatura en el mismo intervalo hasta 50 °C.

Además, se ha expuesto como conveniente, regular las condiciones de procedimiento de modo que la cantidad de polvo que se encuentra en el lecho fluido o lecho fluidizado es ajustada a una cantidad de lecho de 50 - 150 kg/m². Es particularmente cómodo cuando la cantidad de lecho está en el intervalo de 80 - 120 kg/m² de lecho.

5 Mediante un retorno focalizado de polvo así como mediante extracción de polvo del lecho fluido, como también mediante recirculación de una fracción de polvo muy fino, el cual surge en la confección, es decir en la homogenización de tamaño de partícula mediante cribado en el empaque del producto fabricado, se controla el proceso respecto a la distribución deseada de partícula.

10 También es posible, antes del retorno desmenuzar de antemano en el ventilador de molienda de la unidad de granulación por atomización el polvo que tiene secciones transversales de partícula más grandes, en tanto se esté trabajando en un granulador de lecho fluido, como se describe en el documento EP 1 453 781A1 o el documento EP 1 319 644 A1.

15 Mediante la forma particular de fabricación, en un procedimiento de granulación por coatomización se obtienen composiciones directamente compresibles con una densidad aparente en el intervalo de 0,56 a 0,77 g/ml para una densidad después de compactación en el intervalo de 0,73 a 0,92 g/ml. Estas propiedades están asociadas con una distribución de grano de máx. 3 % en peso de grano que pasa la criba con un tamaño de grano <32 µm, de máx. 5 % en peso de grano retenido por la criba con un tamaño de grano >500 µm, y 50 a 90 % en peso de una fracción de grano con tamaño de grano en el intervalo de 100 a 315µm. Dependiendo de la fracción en peso de poliol atomizado durante la granulación por coatomización, la composición posee un contenido de calcio en el intervalo de 20 14 a 21 % en peso referido a la cantidad total, en el que exhibe una pérdida por secado inferior a 2 % en peso, en particular inferior a 1 % en peso.

25 Mediante investigaciones de las propiedades de formación de comprimidos de las composiciones directamente compresibles, se encontró que la composición de acuerdo con la invención con una fuerza de presión de 20 kN puede ser comprimida hasta dar comprimidos con durezas de > 270 N, asociadas con una fuerza de expulsión <215 N, una friabilidad <0,16 %, un tiempo de desintegración de <580 segundos. Si por el contrario se comprime la composición de acuerdo con la invención con una fuerza de presión de 30 kN, las pellas exhiben durezas de >350N, asociadas con una fuerza de expulsión de <115N, una friabilidad máxima de 0,14% y un tiempo de desintegración de <550 segundos. Por un ángulo de flujo en el intervalo de 29 a 33,4° las composiciones de acuerdo con la invención se dejan dosificar particularmente bien en formulaciones farmacéuticas.

30 De acuerdo con la invención puede incorporarse la composición directamente compresible de acuerdo con la presente invención, en una composición o formulación, que está presente en forma sólida o como comprimido. Como composición o formulación utilizable en el campo farmacéutico, ésta puede contener nuevamente distribuido de manera homogénea una o varias adiciones solubles en agua y/o no solubles en agua. La distribución homogénea puede ser generada por mezcla intensiva previa con la composición directamente compresible, antes 35 de que ocurra la formación del comprimido o la confección. Sin embargo, puede alcanzarse la distribución homogénea también mediante granulación por coatomización conjunta bajo condiciones adecuadas. Las adiciones solubles en agua o no solubles en agua pueden ser elegidas en particular de entre el grupo de principios activos farmacéuticos, extractos de plantas, edulcorantes, colorantes, ácido cítrico, vitaminas y elementos traza. Estas adiciones son elegidas de modo que en la combinación los componentes individuales de la composición son 40 estables y pueden almacenarse. En particular, una composición o formulación de acuerdo con la invención así puede contener uno o varios principios activos farmacéuticos del grupo de los analgésicos, pero también puede añadirse además uno o varios edulcorantes, elegidos de entre el grupo de Acesulfame K, Aspartame®, sacarina, ciclamato, sucralosa y neohesperidina DC, para mejorar el sabor.

45 Para el mejor entendimiento y para aclarar la invención, se dan los siguientes ejemplos, que están en el marco del ámbito protegido por la presente invención. Estos ejemplos sirven también para ilustración de posibles variantes. Debido a la validez general del principio descrito de la invención, sin embargo estos ejemplos no son adecuados para reducir sólo a estos el ámbito protegido por el presente documento.

50 Para el mejor entendimiento, en tanto existan ambigüedades, se acude también a los pasajes de literatura y escritos de patente citados en la descripción, que se incluyen aquí como parte de la divulgación en la descripción de la presente invención.

Las temperaturas dadas en los ejemplos y la descripción así como en las reivindicaciones son válidas siempre en °C. Donde no se defina de otro modo, los datos de contenidos son citados como % en peso o relaciones en peso.

Además, el experto entiende automáticamente que tanto en los ejemplos dados como también en la descripción anterior, las cantidades de componentes presentes en la composición totalizan en la suma siempre sólo hasta 100

partes o % molar, referido a la composición total y no pueden rebasar de allí, aun cuando pudieran resultar mayores valores a partir de los intervalos indicados en porcentaje. En tanto no se indique de otro modo, los datos de % son válidos como % en peso, con excepción de las relaciones que son reproducidas en datos de volumen.

Ejemplos

- 5 Para la ejecución de la granulación por coatomización de acuerdo con la invención se usan los siguientes aparatos y procedimientos para la caracterización de las propiedades de las sustancias:
1. Densidad aparente: de acuerdo con DIN EN ISO 60: 1999 (versión alemana).
- Datos en las tablas como "g/ml"
 2. Densidad después de compactación: de acuerdo con DIN EN ISO 787-11: 1995 (versión alemana).
10 - Datos en las tablas como "g/ml"
 3. Angulo de vertido: de acuerdo con DIN ISO 4324: 1983 (versión alemana).
- Datos en las tablas como "grado" (°)
 4. Factor de Hausner: cálculo de acuerdo con Ph.Eur. 6ª entrega, placa 2008, párrafo 2.9.36 "Kompressibilitätsindex und Hausner-Faktor"
 - 15 5. Índice de compresibilidad: cálculo de acuerdo con Ph.Eur. 6ª entrega, placa 2008, 2.9.36, "Kompressibilitätsindex und Hausner-Faktor";
- Datos en las tablas como "%"
 6. Prueba de formación de comprimidos: A 492,5 g del material al que se van a probar sus propiedades de formación de comprimidos se añaden con 7,5 g de Parteck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPROVE exp PhEur, BP, JP, NF, FCC Art. No. 1.00663 (Merck KGaA, Alemania); se deposita el estearato de magnesio previamente sobre una criba de 250 µm, y se mezcla por 5 minutos en un recipiente de acero inoxidable cerrado (volumen de llenado: aproximadamente 2 l, altura: aproximadamente 19,5 cm, diámetro: aproximadamente 12 cm; medidas externas) en un mezclador giratorio de laboratorio (Turbula, compañía Willy A. Bachofen, Suiza). La compresión para comprimidos de 500 mg (sello de 11 mm, redondo, plano, con bisel) ocurre en una máquina excéntrica para comprimidos instrumentada Korsch EK 0-DMS (compañía Korsch, Alemania) con el sistema de evaluación Catman 5.0, compañía Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM (Alemania).
20
25
Para cada fuerza de presión (ajustes esperados: 5 +/- 1, 10 +/- 1, 20 +/- 2 y 30 +/- 2 kN; en los ejemplos se indican los valores efectivos realmente medidos) se fabrican por lo menos 100 comprimidos para la evaluación de los datos de presión y los índices galénicos.
 - 30 7. Determinación de la dureza, diámetro y alturas de los comprimidos: Erweka TBH 30 MD; compañía Erweka (Alemania); datos de promedio a partir de en cada caso 20 mediciones de comprimido por fuerza de presión.
 8. Abrasión de los comprimidos: aparato de prueba de friabilidad compañía Erweka (Alemania); parámetros del aparato y ejecución de las mediciones de acuerdo con Ph.Eur. 6ª entrega, placa 2008, 2.9.7. "Friabilität von nicht überzogenen Tabletten"
 - 35 9. Masa de los comprimidos: valor promedio del pesaje de 20 comprimidos; balanza: Mettler AT 201, compañía Mettler (Alemania)
 10. Desintegración del comprimido: equipo automático de prueba de desintegración disi4 de la compañía Biomation (Alemania); medio: agua desmineralizada a 37°C; parámetros del aparato y realización de acuerdo con Ph.Eur. 6ª entrega, placa 2008, 2.9.1 "Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln" (con cápsula)
 - 40 11. Determinación del tamaño de partícula como cribado en seco sobre una torre de cribado Retsch AS 200 control 'g', compañía Retsch (Alemania); cantidad de sustancia: 40g +/- 2g; tiempo de cribado: 30 minutos; amplitud: 1 mm; intervalo: 5 segundos; diámetro del plato usado de criba: 200 mm; tamaños de criba: 1000, 710, 500, 315, 200, 100, 50 y 32 µm; datos de la distribución de cantidades por fracción de criba en las tablas como "% en peso del pesaje "
 - 45 12. Determinación del contenido de calcio: titulación de la formación de complejo con solución de Na-EDTA e indicación potenciométrica o indicación de color. Las formas fundamentales de operar se describen en la literatura especializada como por ejemplo en G. Jander, K. F. Jahr, H. Knoll "Maßanalyse - Theorie und Praxis der klassischen und der elektrochemischen Titrierverfahren", editorial Walter von Gruyter, 1973 ISBN 3 11 005934 7 o

en los folletos de aplicación del fabricante de electrodos indicadores y de titulación por ejemplo de la compañía Mettler-Toledo GmbH, Alemania o de la compañía Metrohm, Suiza.

5 Antes de la titulación se forma una pasta con las muestras (porción pesada aproximadamente 0,2 g, pesada con exactitud) con algo de agua desmineralizada y se lleva a solución con 5 ml de ácido clorhídrico al 25%. Se dosifican 20,00 ml de solución Titriplex(III) 0,1 mol/L (Art.Nr. 1.08431; MERCK KGaA, Alemania), se agrega agua desmineralizada hasta completar 70mL, se añade un comprimido de amortiguador (Art.Nr. 1.08430, MERCK KGaA, Alemania) y después de la disolución del comprimido de amortiguador, bajo agitación se ajusta con aproximadamente 10 ml de solución de amortiguador de amonio de pH 10 - 11 (Art.Nr. 1.09478, MERCK KGaA, Alemania) a un valor de pH de 10 - 11. A continuación se titula de modo potenciométrico en retroceso con una solución de sulfato de zinc (0,1 mol/l). A partir de la cantidad consumida de solución de Titriplex(III) 0,1mol/l puede calcularse de manera estequiométrica el contenido de calcio.

13. Pérdida por secado: se seca aproximadamente 1,000g de sustancia (pesada exactamente) en una cámara de secado por 3h a 105°C. Se indica como pérdida de secado al valor promedio aritmético de dos mediciones independientes.

15 Materias primas para la fabricación de los ejemplos de acuerdo con la invención

Hidrogenofosfato anhidro de calcio finamente pulverizado, adecuado para el uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, USP, FCC, E 341 (Art.Nr. 1.02144, Merck KGaA, Alemania)

Tamaño de grano: 99%<63µm, medido mediante difracción láser con dispersión húmeda

Aparato/método:

20 Malvern Mastersizer 2000, módulo húmedo Hydro 2000 S

Preparación de las muestras:

Se dispersan aproximadamente 500mg de sustancia en aproximadamente 50 ml de solución acuosa saturada y filtrada de hidrogenofosfato de calcio durante 1 min en baño de ultrasonido.

Modelo de evaluación:

25 Universal; medio, solución saturada de hidrogenofosfato de calcio,

Índice de refracción: medio 1.35 (parámetro MIE); Fraunhofer; velocidad de agitación 2000 rpm,

Ultrasonido:

100%, oscurecimiento 10-15%, duración de la medición 7500 ms; realización de acuerdo a manual técnico y especificaciones del fabricante del equipo

30 D(-)-manitol adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, USP, JP, FCC, E 321 (Art.Nr. 1.05980, Merck KGaA, Alemania)

Parteck® SI 400 (sorbitol) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, NF, E 420 (Art.Nr. 1.03140, Merck KGaA, Alemania)

Agua desmineralizada

35 Sustancias de comparación

Parteck® M200 (manitol) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, JP, USP, E 421 (Art.Nr. 1.00419, Merck KGaA, Alemania)

Parteck® SI 150 (sorbitol) adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, JP, NF, E 420 (Art.Nr. 1.03583, Merck KGaA, Alemania)

40 Anhydrous Emcompress® fosfato dibásico de calcio, anhidro, USP, hidrogenofosfato de calcio, anhidro, Ph. Eur. (JRS PHARMA GmbH&Co.KG, Alemania), lote No: 1046

DI-CAFOS A fosfato anhidro de dicalcio polvo blanco grueso, USP, FCC, Ph.Eur., JP, E 341 (Producto No.: C 92-12, Chemische Fabrik Budenheim KG, Alemania)

Material No. 00000589 lote No.: A95505A

ES 2 655 719 T3

A-TAB® fosfato de dicalcio, anhidro, granular USP, EP, FCC, E 341 (Innophos Inc., USA; referido a Univar GmbH, Essen, Alemania) Lot 2700

DI-CAFOS AN fosfato de dicalcio, anhidro, polvo grueso, USP, FCC, Ph.Eur., E 341 (Producto No.: C 92-22, Chemische Fabrik Budenheim KG, Alemania), material No. 00005231, lote No.: A67665A

- 5 FUJICALIN™SG fosfato anhidro dibásico de calcio DCPA, USP/NF, EP, JP (FULI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD, Japón; referido a SEPPIC GmbH, Colonia, Alemania) lote No CP 612006

Realización general de la granulación por coatomización

10 Se somete una solución o suspensión de 4 partes de agua y 4 partes de sólido, en la que el sólido consiste en 7 partes de hidrogenofosfato anhidro de calcio en polvo, 2 partes de manitol y 1 parte de sorbitol o bien en el que el sólido exhibe la relación de las sustancias de partida en polvo hidrogenofosfato anhidro de calcio, manitol y sorbitol en la relación deseada de la composición que va a ser fabricada, en un granulador de lecho fluido, a un proceso de granulación por coatomización (en modo de lote o continuamente). Para impedir efectos de adherencia puede usarse en particular también para el empleo de un proceso continuo, un retorno parcial de sólidos. Mediante una forma ajustada de operación de la instalación o mediante un procedimiento de cribado conectado en serie, puede obtenerse producto de una distribución de grano o bien densidad aparente y densidad luego de la compactación definidas.

Granulación por coatomización en operación por lote (laboratorio)

Observación:

20 En las siguientes tablas se tienen las materias primas empleadas, sus cantidades, así como las composiciones cuantitativas de los productos finales granulados por coatomización.

Fabricación de soluciones para atomización o suspensiones para atomización:

25 Todas las soluciones o suspensiones para atomización fueron fabricadas al 50% (m/m) en sustancia seca, en agua desmineralizada, como se indica en el ejemplo general. Las relaciones del hidrogenofosfato anhidro de calcio a los polioles son el resultado de las composiciones deseadas de los productos finales deseados, como se indica en la tabla 1.

En el agua colocada previamente en un recipiente de preparación se incorporan agitando a 20 - 25 °C los polioles, hasta la completa disolución. En esta solución clara se incorpora, así mismo agitando, el hidrogenofosfato anhidro de calcio y se agita la suspensión blanca hasta que se desintegran todos los aglomerados eventualmente formados. Esta solución/suspensión es atomizada bajo agitación constante.

30 Fabricación del material de partida para la granulación por coatomización:

Para el inicio de operación de la instalación es necesaria una cantidad de lecho primario, para iniciar el proceso de granulación por coatomización. Este lecho de inicio puede ser generado por dos vías:

1. Se llena la instalación al comienzo del proceso de atomización con cantidades de material retenido coatomizado precedente de acuerdo con la invención

35 o

2. Se llena la instalación con una mezcla física de los componentes deseados en la composición cualitativa y cuantitativa que va a ser fabricada, es decir con hidrogenofosfato anhidro de calcio en polvo; manitol y sorbitol. El proceso de granulación por coatomización es ejecutado, como se describió, sin embargo sin retirar de la instalación material al comienzo. Más bien, el material es conducido de vuelta por completo al ventilador de molienda en el proceso, hasta que se alcanza una condición estable de proceso y una composición de producto de acuerdo con la invención. Después de ello comienza el ajuste de la distribución de grano con extracción de producto, como se describió para una conducción continua del proceso.

45 Para aclarar la correspondiente forma de operar, se describe la ejecución en el ejemplo, que conduce a la fabricación de la composición coatomizada, nombrada en lo sucesivo como producto E. Para obtener un producto de partida que pueda ser usado para la granulación por coatomización, se fabrica un producto previo adecuado mediante una atomización previa, el cual puede ser colocado previamente en el granulador de lecho fluido para la verdadera granulación por coatomización, la atomización principal:

1. Atomización previa:

A 2,20 kg de agua desmineralizada se añaden a 20 - 25 °C bajo agitación, 0,20 kg de manitol y 0,25 kg de sorbitol. Una vez se ha obtenido una solución clara, se añaden bajo agitación 1,75 kg de hidrogenofosfato anhidro de calcio y se suspenden.

5 En un granulador de lecho fluido (GPCG 5, compañía Glatt, Alemania) o como se describe en el documento WO 00/76650 A1, se colocan previamente 0,3 kg de manitol en polvo y se llevan a turbulencia. Sobre este lecho fluido se atomiza la suspensión de atomización. Para la ejecución de la granulación por coatomización se ajustan los parámetros del aparato, como se indica a continuación:

Compuerta de entrada de aire aproximadamente 20% (aproximadamente 225m³/h),

compuerta de escape de aire aproximadamente 25%,

10 temperatura de alimentación de aire aproximadamente 70°C,

boquillas: como boquillas para dos materiales 1,2 mm en el ajuste de arriba hacia abajo de la boquilla superior, presión de atomización 3,5 bar;

rata de atomización: aumentando de 0,02 kg/minuto hasta 0,12 kg/minuto;

ajuste de la temperatura de aire de escape aproximadamente 40°C.

15 Una vez ha ocurrido la atomización, se seca en el lecho fluido adicionalmente el material obtenido aún por 10 a 20 minutos, en el que se ajusta la temperatura de alimentación del aire de modo que la temperatura de producto aumenta hasta 50 °C.

2. Atomización principal:

20 En 2,50 kg de agua desmineralizada se disuelven bajo agitación 0,50 kg de manitol y 0,25 kg de sorbitol. A la solución clara se agregan 1,75 kg de hidrogenofosfato anhidro de calcio y se suspenden. Se agita adicionalmente la suspensión obtenida aún por una hora, para desintegrar todos los aglomerados que eventualmente surjan.

En el granulador (GPCG 5) de lecho fluido se colocan previamente 0,5 kg del producto de atomización previa y se atomiza la suspensión - como se estableció anteriormente en la fabricación del producto de atomización previa.

25 A esta primera atomización principal pueden seguir otras varias atomizaciones, en las que para cada atomización se usa en cada caso como carga del lecho fluido, sólo una pequeña cantidad de la atomización precedente, por ejemplo 0,5 kg como se describió anteriormente. De esta forma se reduce continuamente la cantidad "no coatomizada" en el producto.

30 La prueba del secado completo del producto ocurre mediante una determinación por formación de complejos de calcio así como mediante la determinación de la pérdida por secado durante 3h a 105°C (como prueba en el proceso). Es esencialmente simple naturalmente cuando como granulado de partida puede retirarse material coatomizado de la composición deseada, de atomizaciones precedentes y puede colocarse previamente en el lecho fluido - la atomización ocurre entonces como se describió anteriormente bajo el punto 2 (atomización principal).

Resultados de los ensayos:

En las siguientes tablas 1 – 5 se despliegan los resultados alcanzados mediante los diferentes ensayos.

35 En la tabla 1 se compilan las composiciones probadas con diferentes fracciones en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio, manitol y sorbitol.

La tabla 2 contiene los datos físicos determinados de las composiciones probadas.

En la tabla 3 se compilan los datos de formación de comprimido, fuerza de presión, dureza de comprimidos, friabilidad, tiempo de desintegración, fuerza de expulsión, de las composiciones fabricadas y probadas.

40 En la tabla 4 se compilan los correspondientes datos físicos para hidrogenofosfato anhidro de calcio común en el mercado y compresible directamente (DC), y una mezcla mecánica transformada en comprimido de hidrogenofosfato anhidro de calcio DC, DC-manitol y DC-sorbitol.

45 En la tabla 5 se confrontan los correspondientes datos de formación de comprimidos para hidrogenofosfato anhidro de calcio común en el mercado DC con las de las combinaciones particularmente preferidas granuladas por coatomización, consistentes en hidrogenofosfato anhidro de calcio, manitol y sorbitol de los ejemplos C, D y E y se comparan con una mezcla mecánica correspondiente.

La ilustración 1 muestra en comparación el perfil fuerza de presión dureza para las composiciones coatomizadas investigadas de hidrogenofosfato anhidro de calcio, manitol y sorbitol. Mediante el perfil se reconoce que la compresión de un hidrogenofosfato anhidro de calcio granulado por coatomización con en cada caso 5 % en peso de manitol y sorbitol (ejemplo H) hasta dar comprimidos, con creciente presión de compresión, varía sólo entre aproximadamente 30 y 140 N. Sin embargo, si se forma un comprimido con una composición coatomizada de 70 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio y 30 % en peso de manitol bajo las mismas condiciones con presión creciente, se obtienen productos con durezas entre aproximadamente 40 y aproximadamente 200 N. Para el resto de composiciones investigadas se obtienen comprimidos con durezas aún mayores bajo las mismas condiciones. En particular, para composiciones en las cuales la relación en peso de hidrogenofosfato de calcio: manitol: sorbitol está en 50 : 40 : 10 o 60 :30 : 10 o en 70 : 20 : 10, se alcanzan las durezas máximas.

Como se muestra en la ilustración 3, mediante comparación de las composiciones de acuerdo con la invención con propiedades de formación de comprimidos de calidades de hidrogenofosfato anhidro de calcio común en el mercado que puede transformarse directamente en comprimido, puede establecerse que en particular para composiciones en las cuales la relación en peso de hidrogenofosfato de calcio : manitol : sorbitol está en 50 : 40 : 10, 60 : 30 : 10 o 70 : 20 : 10, para las mismas fuerzas de presión se alcanzan durezas de comprimido considerablemente mayores, a excepción de Fujicalin, con el cual se alcanzan durezas comparables con las de la mezcla C, en las que se granulan por coatomización hidrogenofosfato de calcio, manitol y sorbitol en la relación de peso de 50 : 40 : 10. Sin embargo aquí tiene que resaltarse que usando Fujicalin con durezas similares de comprimido, es necesaria una fuerza de expulsión claramente mayor que para la mezcla C. En la compresión de mezclas físicas de hidrogenofosfato anhidro de calcio DC, manitol DC y sorbitol DC (70 : 20 : 10) se obtienen de manera comparativa así mismo bajas durezas de comprimido como en la compresión del hidrogenofosfato anhidro de calcio DC común en el mercado.

A pesar de las elevadas durezas de los comprimidos, los comprimidos correspondientes a las composiciones de acuerdo con la invención exhiben tiempos muy cortos de desintegración, en comparación con la sustancia pura, como se deduce muy bien a partir de las representaciones gráficas de la ilustración 2 e ilustración 4. Mientras una composición en forma de comprimido, consistente en hidrogenofosfato anhidro de calcio granulado por coatomización, manitol y sorbitol en la relación de peso 90 : 5 : 5, con dureza creciente entre 30 y 139 N, muestra un tiempo de desintegración tremendamente prolongado de más de 3600 seg, las composiciones de acuerdo con la invención exhiben, a pesar de una creciente dureza, tiempos de desintegración solamente en el intervalo de aproximadamente 140 seg a aproximadamente 670 seg, ignorando tiempos de desintegración de aproximadamente 1100 a 2200 seg para composiciones comprimidas, fabricadas a partir de una composición granulada por coatomización de 85 % en peso de hidrogenofosfato anhidro de calcio y 10 % en peso de manitol y 5 % en peso de sorbitol. Como se deduce de la ilustración 4, los productos comunes en el mercado muestran, en comparación con las composiciones granuladas por coatomización de acuerdo con la invención, después de la compresión hasta dar comprimidos con una dureza de hasta 156 N, tiempos de desintegración mayores a 3600 seg, con excepción de Fujicalin, el cual posee como los productos de acuerdo con la invención también a elevadas durezas de comprimido, tiempos de desintegración más bien bajos, en los que sin embargo debe considerarse que en la compresión de Fujicalin hasta dar comprimidos son necesarias fuerzas de expulsión hasta cinco veces más altas, en comparación con las del uso de las composiciones de acuerdo con la invención.

En la ilustración 5 se tiene gráfica de las durezas de los comprimidos fabricados contra las fuerzas de expulsión. Al respecto, como ejemplo se comparan las durezas de comprimidos, fabricados a partir de composiciones de los ejemplos C, D y E y las fuerzas de expulsión asociadas con ellos, con las de los correspondientes productos comunes en el mercado. Esta comparación muestra de manera más bien ostensible que los comprimidos de las composiciones de acuerdo con la invención, a pesar de creciente dureza, pueden ser expulsados de la herramienta de formación de comprimidos con fuerzas de expulsión crecientes relativamente bajas. En la tabla 5 se encuentran también los correspondientes datos de comparación. En contraste con ello, para los productos comunes en el mercado comparados, ya para incrementos más bien bajos en la dureza de los comprimidos, aumentan de manera muy fuerte las fuerzas de expulsión necesarias. De manera correspondiente, la carga de las máquinas de formación de comprimidos es esencialmente menor con el uso de las composiciones directamente compresibles de acuerdo con la invención, en comparación con el uso de composiciones comunes en el mercado. Lo mismo es válido también para mezclas mecánicas de fosfato anhidro de calcio con los polioles manitol y sorbitol en la relación 70 : 20 : 10. Como ya se mencionó anteriormente en esta relación, el Fujicalin disponible en el mercado requiere en particular después de la compresión, fuerzas de expulsión particularmente altas.

ES 2 655 719 T3

Tabla 1:

Producto	Hidrogenofosfato anhidro de calcio Art. Nr.: 1.2144 Merck KGaA, Alemania	Manitol Art. Nr.: 1.05980 Merck KGaA, Alemania	Sorbitol (Parteck SI 400) Art. Nr.: 1.03140 Merck KGaA, Alemania
A	70	30	
B	70		30
C	50	40	10
D	60	30	10
E	70	20	10
F	80	15	5
G	85	10	5
H	90	5	5

Tabla 2:

	A	B	C	D	E	F	G	H
Densidad aparente [g/ml]	0,86	0,71	0,61	0,72	0,70	0,92	0,93	0,93
Densidad después de compactación [g/ml]	1,24	0,87	0,78	0,86	0,87	1,11	1,13	1,15
Ángulo de flujo [°]	41,1	32,6	32,6	29,8	32,0	32,3	32,1	32,1
Factor Hausner	1,44	1,23	1,28	1,19	1,24	1,21	1,22	1,24
Índice de compresibilidad [%]	30,65	18,39	21,80	16,28	19,54	17,12	17,70	19,13
Distribución de grano (en % en peso)								
< 32 µm	14,07	0	0,05	0,05	0,28	0,58	2,44	1,48
32 - 50 µm	35,15	0,02	0,52	3,53	2,56	21,99	23,67	18,24
50 - 100 µm	20,51	0,76	8,83	12,53	11,13	67,81	56,33	57,10
100 - 200 µm	24,80	3,25	32,72	23,64	59,50	7,92	12,42	15,00
200 - 315 µm	2,49	57,87	49,87	40,96	24,34	0,69	2,78	3,68
315 - 500 µm	0,98	36,61	7,69	19,02	1,90	0,44	1,70	2,97
500 - 710 µm	0,46	1,35	0,22	0,20	0,20	0,31	0,37	1,28
710 - 1000 µm	0,95	0,07	0,1	0,07	0,02	0,13	0,07	0,18

ES 2 655 719 T3

	A	B	C	D	E	F	G	H
> 1000 μm	0,59	0,07	0	0	0,07	0,13	0,22	0,07
Contenido de calcio [%]								
Teórico	20,6	20,6	14,7	17,7	20,6	23,6	25,0	26,5
Hallado	20,7	20,7	14,9	17,3	20,4	23,3	25,0	26,3
Pérdida por secado 3 h, 105 °C	0,37	0,13	0,33	0,36	0,20	0,25	0,30	0,36

Tabla 3:

Producto coatomizado	Fuerza de presión [kN]		Dureza de comprimidos [N]	Friabilidad [%]	Tiempo de desintegración [seg]	Fuerza de expulsión [N]
	Esperada	Real				
A	5	6,0	40	84,842	141	87
	10	10,8	71	0,828	163	147
	20	22,3	140	0,290	254	314
	30	31,9	193	0,212	366	441
B	5	5,5	65	0,706	315	71
	10	10,5	135	0,275	467	106
	20	20,3	232	0,158	313	172
	30	30,1	284	0,130	538	226
C	5	5,0	75	0,456	376	87
	10	9,5	160	0,202	449	127
	20	19,3	278	0,139	396	213
	30	29,8	310	0,125	486	258
D	5	5,3	65	0,202	441	60
	10	9,4	127	0,139	445	80
	20	19,5	294	0,123	507	121
	30	29,3	346	0,117	443	134

ES 2 655 719 T3

Producto coatomizado	Fuerza de presión [kN]		Dureza de comprimidos [N]	Friabilidad [%]	Tiempo desintegración [seg]	Fuerza de expulsión [N]
	Esperada	Real				
E	5	5,0	62	0,212	617gg	47
	10	9,2	126	0,151	510	64
	20	20,4	324	0,152	574	99
	30	30,1	404	0,134	540	112
F	5	5,2	38	0,545	581	38
	10	9,8	84	0,200	609	61
	20	19,9	202	0,119	502	105
	30	30,4	300	0,125	671	145
G	5	4,9	42	1,364	2200	87
	10	10,0	79	0,470	1273	113
	20	19,5	139	0,269	1113	160
	30	29,3	182	0,191	1560	204
H	5	4,9	30	50,941	529	29
	10	9,6	54	0,661	1300	52
	20	20,2	100	0,318	2846	106
	30	30,5	139	0,208	>3600	159

Tabla 4:

	DI-CAFOS A	A-TAB	DI-CAFOS AN	Anhydrous Emcompress	Fujicalin	Anhydrous Emcompress / Parteck M 200 / Parteck SI 150 70:20:10 mezcla mecánica
Densidad aparente (g/ml)	1,34	0,71	0,77	0,72	0,46	0,66
Densidad después de compactación (g/ml)	1,56	0,91	0,93	0,89	0,53	0,81
Ángulo de flujo	26,2	32,3	29,1	31,8	24,7	30,6

ES 2 655 719 T3

	DI-CAFOS A	A-TAB	DI-CAFOS AN	Anhydrous Emcompress	Fujicalin	Anhydrous Emcompress / Parteck M 200 / Parteck SI 150 70:20:10 mezcla mecánica
(°)						
Factor Hausner	1,16	1,28	1,21	1,24	1,15	1,23
Índice de compresibilidad (%)	14,10	21,98	17,20	19,10	13,21	18,52
Distribución de grano (in % en peso)						
< 32 µm	2,78	0,11	0	0,63	0	0,72
32 - 50 µm	12,98	4,14	0,15	3,59	1,55	3,37
50 - 100 µm	80,03	27,37	18,28	22,38	23,40	22,09
100 - 200 µm	3,16	45,60	59,16	48,11	73,26	46,36
200 - 315 µm	0,53	22,27	21,95	24,63	1,74	23,20
315 - 500 µm	0,32	0,45	0,38	0,52	0,05	2,94
500 - 710 µm	0,16	0,06	0,08	0,12	0	1,03
710 - 1000 µm	0,04	0	0	0,02	0	0,12
> 1000 µm	0	0	0	0	0	0,17

Tabla 5:

Producto	Fuerza de presión [kN]		Dureza de comprimidos [N]	Friabilidad [%]	Tiempo desintegración [seg.]	Fuerza de expulsión [N]
	Esperada	Real				
Producto de acuerdo con la invención ejemplo E	5	5	62	0,212	617	47
	10	9,2	126	0,151	510	64
	20	20,4	324	0,152	574	99
	30	30,1	404	0,134	540	112
Producto de acuerdo con la invención ejemplo C	5	5,0	75	0,456	376	87
	10	9,5	160	0,202	449	127

ES 2 655 719 T3

Producto	Fuerza de presión [kN]		Dureza de comprimidos [N]	Friabilidad [%]	Tiempo desintegración [seg.]	Fuerza de expulsión [N]
	Esperada	Real				
	20	19,3	278	0,139	396	213
	30	29,8	310	0,125	486	258
Producto de acuerdo con la invención ejemplo D	5	5,3	65	0,202	441	60
	10	9,4	127	0,139	445	80
	20	19,5	294	0,123	507	121
	30	29,3	346	0,117	443	134
DI-CAFOS A Budenheim	5	4,8	0	100	>3600	90
	10	10,6	14	100	>3600	125
	20	20,3	26	100	>3600	185
	30	30,5	46	65,26	>3600	258
A-TAB Budenheim	5	5,9	20	1,780	>3600	80
	10	10,7	44	0,502	>3600	171
	20	19,9	92	0,275	>3600	332
	30	28,7	150	0,176	>3600	468
DI-CAFOS AN Budenheim	5	5,8	20	100	>3600	111
	10	10,2	35	27,962	>3600	131
	20	20,3	62	0,968	>3600	196
	30	29,6	109	0,226	>3600	246
Anhydrous Emcompress JRS	5	5,0	17,4	36,899	>3600	95
	10	9,9	39,2	0,571	>3600	181
	20	20,1	98,2	0,257	>3600	365
	30	29,2	156,3	0,162	>3600	528
Fujicalin	5	5,0	78	0,018	752	448
	10	9,3	148	0,045	394	568

ES 2 655 719 T3

Producto	Fuerza de presión [kN]		Dureza de comprimidos [N]	Friabilidad [%]	Tiempo de desintegración [seg.]	Fuerza de expulsión [N]
	Esperada	Real				
	20	19,9	265	0,021	120	660
	30	29,0	314	0,106	205	688
Mezcla física Anhydrous Emcompress / Parteck M200/ Parteck SI150 70:20:10	5	5,0	27	1,306	151	35
	10	9,9	53	0,365	289	130
	20	19,9	109	0,200	1274	306
	30	29,5	164	0,168	3065	442

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición directamente compresible para la fabricación de comprimidos, caracterizada porque es una composición granulada por coatomización, que consiste en hidrogenofosfato anhidro de calcio y una sustancia auxiliar plástica para formación de comprimidos en forma de manitol y sorbitol, en la que el contenido de calcio está en el intervalo de 14 a 21 % en peso referido a la cantidad total, y la pérdida por secado es inferior a 2 % en peso, en particular inferior a 1 % en peso.
2. Composición directamente compresible de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de comprimidos, caracterizada porque exhibe un ángulo de flujo en el intervalo de 29 a 33,4°.
- 10 3. Composición directamente compresible de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para la fabricación de comprimidos, caracterizada porque exhibe una densidad aparente en el intervalo de 0,56 a 0,77 g/ml y una densidad de compactación en el intervalo de 0,73 a 0,92 g/ml.
- 15 4. Composición directamente compresible de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de comprimidos, caracterizada porque exhibe una distribución de grano de máx. 3 % en peso de grano que pasa la criba con un tamaño de grano <32 µm, de máx. 5 % en peso de grano retenido por la criba con un tamaño de grano >500 µm, y 50 a 90 % en peso de una fracción de grano con tamaños de grano en el intervalo de 100 a 315µm.
5. Composición directamente compresible de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 precedentes, caracterizada porque los comprimidos obtenidos de ella mediante compresión con una fuerza de presión de 20 kN exhiben durezas de > 270 N, para las cuales se determina una fuerza de expulsión <215 N, y los comprimidos exhiben una friabilidad <0,16 % y un tiempo de desintegración <580 segundos.
- 20 6. Composición directamente compresible de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 precedentes, caracterizada porque los comprimidos obtenidos a partir de ella mediante compresión con una fuerza de presión de 20 kN exhiben durezas de >300 N, para las cuales se determina una fuerza de expulsión de <100 N, y los comprimidos exhiben una friabilidad de <0,16 % y un tiempo de desintegración de <580 segundos.
- 25 7. Composición directamente compresible de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 precedentes, caracterizada porque los comprimidos obtenidos a partir de ella mediante compresión con una fuerza de presión de 30 kN exhiben durezas de >350N, para las cuales se determina una fuerza de expulsión de <115N, y los comprimidos exhiben una friabilidad máxima de 0,14 % y un tiempo de desintegración de <550 segundos.
8. Composición o formulación, caracterizada porque contiene una composición directamente compresible de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 1 a 7 y está presente como forma sólida o comprimido.
- 30 9. Composición o formulación de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque contiene distribuida de manera homogénea una o varias adiciones solubles en agua y/o no solubles en agua.
10. Composición o formulación de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, caracterizada porque contiene una o varias adiciones, elegidas de entre el grupo de principios activos farmacéuticos, extractos de plantas, edulcorantes, colorantes, ácido cítrico, vitaminas y elementos traza.
- 35 11. Composición o formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 8, 9 o 10, caracterizada porque contiene uno o varios principios activos farmacéuticos del grupo de los analgésicos.
12. Composición o formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 8, 9, 10 u 11, caracterizada porque contiene uno o varios edulcorantes, elegidos de entre el grupo de Acesulfame K, Aspartame®, sacarina, ciclamato, sucralosa y neohesperidina DC.

Ilustración 1

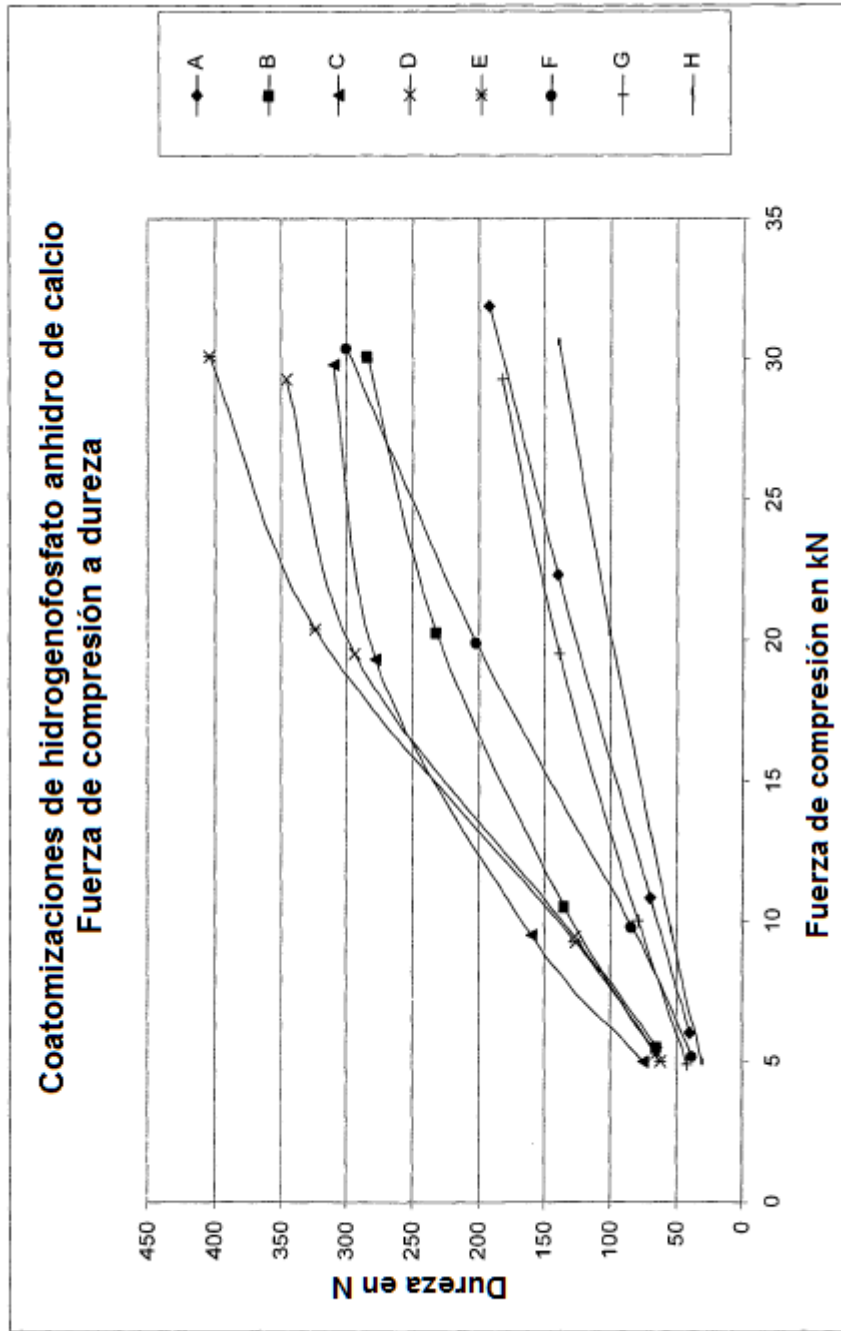


Ilustración 2

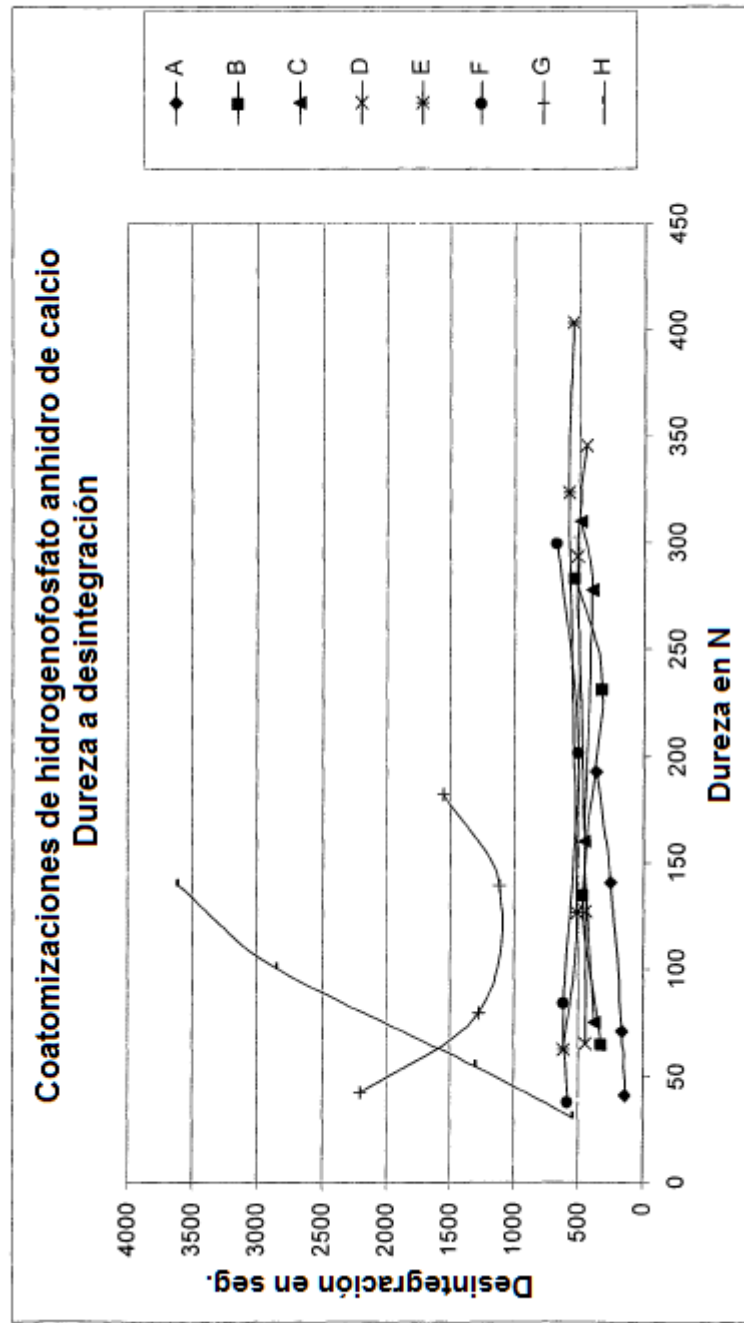


Ilustración 3

**Comparación de coatomización de hidrogenofosfato anhídrido de calcio, producto E, C y D vs. hidrogenofosfato anhídrido de calcio DC del mercado
Fuerza de compresión a dureza**

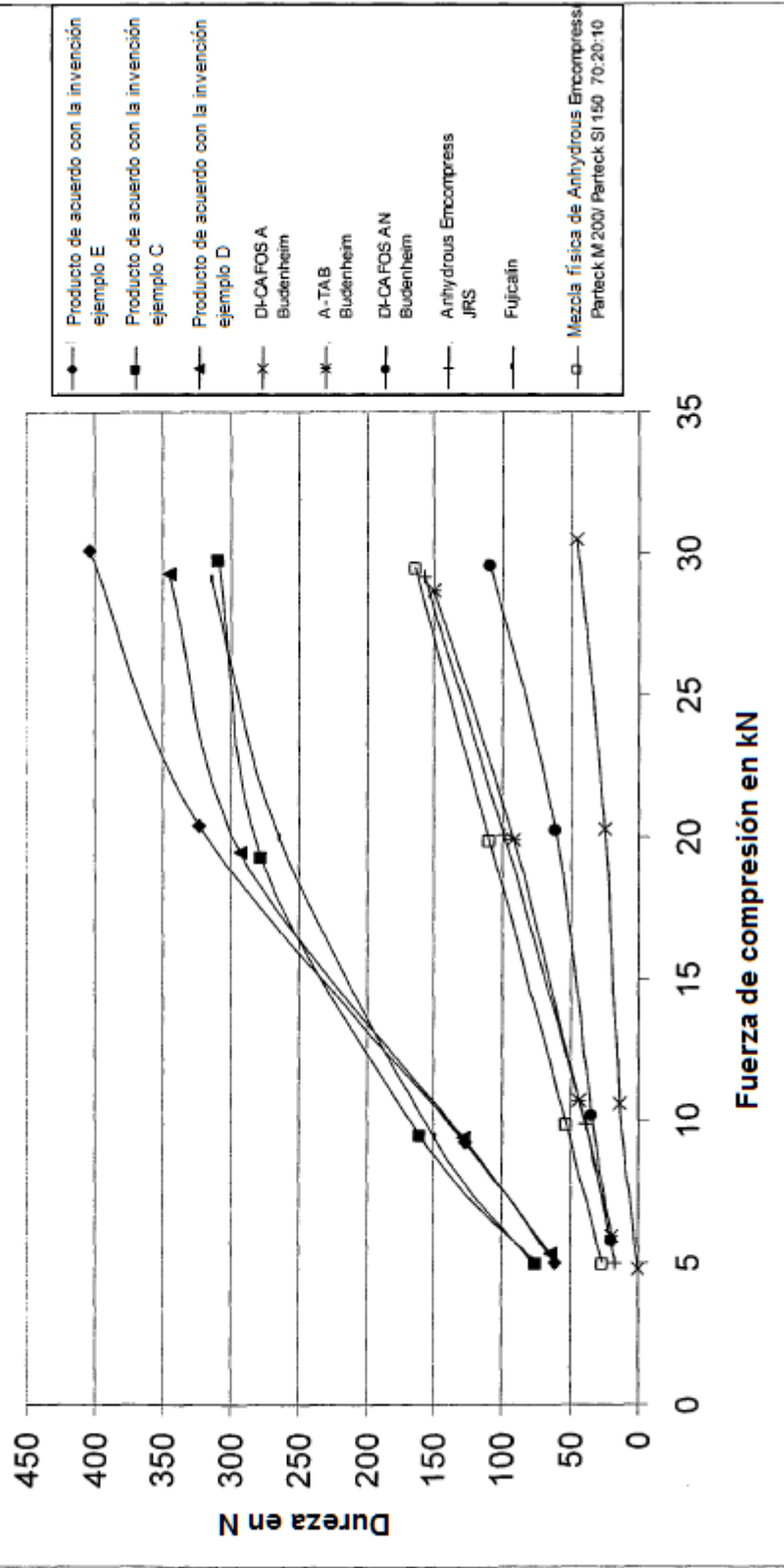


Ilustración 4

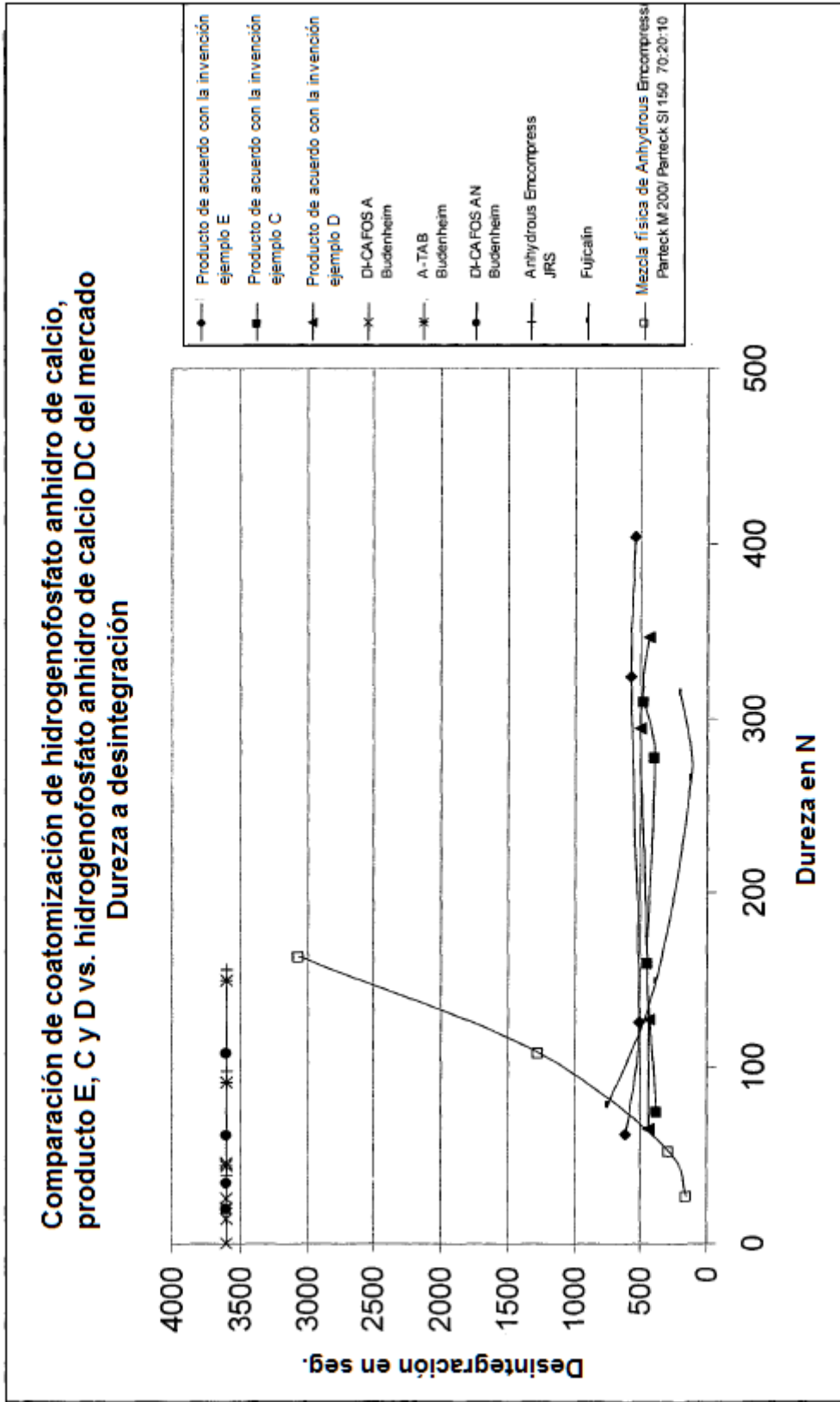


Ilustración 5

