

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 276**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/113 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 47/42 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2009 E 15172196 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2952176**

54 Título: **Emulsiones gelatinosas masticables**

30 Prioridad:

08.10.2008 GB 0818473

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

02.03.2018

73 Titular/es:

**VITUX GROUP AS (100.0%)
Brynsveien 11-13
0667 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**SETERNES, TORE;
DRAGET, KURT INGAR y
HAUG, INGILD JOHANNE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 657 276 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

Emulsiones gelatinosas masticables

5 Esta invención se relaciona con una composición farmacéutica oral en forma de unidad de dosificación que comprende un compuesto de calcio fisiológicamente tolerable dentro de un cuerpo portador unitario, donde dicho cuerpo comprende una emulsión de aceite en agua gelatinosa, masticable, blanda, en la que el compuesto de calcio se dispersa en uno o ambas fases oleosas y acuosas de la emulsión, y en la que el contenido de calcio por unidad de dosificación es al menos 125 mg de Ca, y además en la que la fase acuosa comprende gelatina como agente gelificante en una cantidad de 5 a 50% en peso de la fase acuosa, y el peso de dicha unidad de dosificación es 1.000 mg a 5.000 mg.

15 Muchas sustancias farmacológicas, es decir, los componentes fisiológicamente activos de las composiciones farmacéuticas son hidrófobas y, como un resultado, cuando se administran en el tracto gastrointestinal, tienen poca captación por parte del cuerpo. Además de ser un desperdicio, esto puede significar que el paciente tiene que tomar dosis grandes o frecuentes, o que la sustancia del fármaco debe inyectarse, un procedimiento que es más incómodo para el paciente y que puede requerir la cooperación de un médico o una enfermera.

20 Además, cuando la dosificación unitaria de una sustancia farmacológica es grande, la dosificación unitaria oral forma, por ejemplo tabletas o cápsulas, también pueden ser grandes y tan difíciles de tragar para pacientes ancianos o jóvenes y, además, pueden causar una reacción de arcadas incluso en adultos sanos. Por consiguiente, cualquier régimen de dosificación terapéutica o profiláctica que implique el consumo de un gran número de unidades de dosificación o números de unidades de dosificaciones grandes, difíciles de tragar, tiene inherentemente un riesgo de incumplimiento por parte del paciente.

25 Sin embargo, ahora hemos encontrado que las sustancias farmacológicas lipofílicas pueden administrarse sin estos problemas cuando están contenidas dentro de una pieza de emulsión de aceite en agua gelatinosa, masticable y blanda.

30 Además, hemos encontrado que la absorción de compuestos lipofílicos aumenta al proporcionar tales compuestos en forma de una emulsión de aceite en agua blanda y gelificada.

35 El documento US 2008/008742 divulga composiciones masticables para suministrar artículos de confitería, nutracéuticos, vitaminas y agentes terapéuticamente activos, y métodos para su preparación.

De esta forma visto desde un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1.

40 Las unidades de dosificación suaves, gelificadas de la presente invención pueden permanecer intactas durante el paso a través del estómago y liberar las sustancias farmacológicas dispuestas dentro de la matriz de gel más abajo del tracto gastrointestinal donde el entorno no es tan severo y donde la captación es factible. En este formato, parte de la sustancia farmacológica en la periferia de la matriz puede degradarse por el fluido gástrico durante el tránsito estomacal. No obstante, las unidades de dosificación blandas, gelificadas de la presente invención tienen la ventaja de ser masticables y, por lo tanto, más fáciles de ingerir si son grandes, es decir, superiores a 1000 mg, más especialmente de 1500 a 5000 mg. En el caso donde se requiera una dosificación grande, la ventaja de una sola unidad de dosificación masticable puede ser mayor que la pérdida relativamente pequeña de la sustancia farmacológica desde la periferia de los fragmentos masticados durante el tránsito estomacal. Las unidades de gel masticables tienen además la ventaja de que la obediencia del paciente es mayor para pacientes con una reacción de arcadas para tragar tabletas o cápsulas intactas, en particular pacientes jóvenes o ancianos.

50 Por blanda y masticable se entiende que la emulsión gelificada es fácilmente deformable en lugar de rígida mientras se da soporte a sí misma todavía, es decir, que no fluirá como un líquido viscoso, y que puede fragmentarse fácilmente al masticar, es decir, de modo que no necesita ser tragada entera. Típicamente, dicha emulsión gelificada se puede comprimir, al menos de forma sustancialmente reversible, es decir, elásticamente, en al menos 10%, preferiblemente al menos 40% tras la aplicación de un gradiente de fuerza/deformación de 0.1 mm/s a 21°C, 50% de humedad relativa y presión atmosférica.

60 Preferiblemente, las resistencias a la rotura por compresión de las unidades de dosificación blandas, gelificadas de la presente invención son superiores a 500 g/cm², particularmente superiores a 1000 g/cm², especialmente preferiblemente superiores a 2000 g/cm², por ejemplo 2900-3600 g/cm².

Por cuerpo de soporte unitario, se entiende que cada unidad de dosificación contiene una pieza de emulsión gelificada. Tales piezas pueden denominarse en lo sucesivo "núcleos".

65 Los núcleos se pueden formar a partir de piezas más grandes de emulsión gelificada, por ejemplo cortando, o, más preferiblemente, por extrusión o moldeo de unidades de dosificación de emulsión gelificada de forma incompleta.

Por sustancia farmacológica se entiende un compuesto de calcio.

La cantidad de sustancia farmacológica por dosificación unitaria de las composiciones de la invención estará convenientemente en el intervalo de 50 a 200%, especialmente 80 a 120%, de la cantidad por dosificación unitaria en formulaciones convencionales de la sustancia farmacológica o 25, 50 o 100% de la dosificación diaria normal recomendada para adultos o niños. Las composiciones de la invención consisten especialmente preferiblemente en núcleos de emulsión gelificada. Sin embargo, menos preferiblemente, pueden comprender un núcleo de emulsión gelificado provisto con un recubrimiento de un material de recubrimiento fisiológicamente tolerable. Dichos recubrimientos pueden ser del tipo convencional dentro de la industria farmacéutica y se pueden aplicar por medios convencionales, por ejemplo rociando o sumergiendo. Para algunas aplicaciones, especialmente aplicaciones pediátricas, se puede desear un recubrimiento delgado de azúcar (o edulcorado). Sin embargo, a menos que sea rápidamente soluble en la boca, generalmente no se desean recubrimientos rígidos ya que es importante para la invención que el núcleo gelificado suave sea masticable para facilitar la deglución.

Se prefiere que los núcleos no sean esféricos ya que esto facilita la masticación. Aunque las formas de disco y lenticulares son adecuadas, se prefiere que los núcleos sean alargados, por ejemplo, que tengan forma cilíndrica o similares (opcionalmente, por supuesto, con extremos redondeados y una o más caras laterales planas). Cuando la aplicación es pediátrica, los núcleos pueden estar en formas atractivas para los niños, por ejemplo en forma geométrica o en forma de un animal o personaje de dibujos animados. De esta forma, la dosificación unitaria puede ser consumida con facilidad por pacientes que de otro modo podrían tener dificultades para tragar una tableta o cápsula convencional, por ejemplo los jóvenes, los ancianos, aquellos con reacciones de arcadas, pacientes en quimioterapia y otros con función bucal reducida.

El aceite de la fase oleosa en las composiciones de la invención puede ser cualquier aceite fisiológicamente tolerable, tal como uno que comprende un éster de ácido graso poliinsaturado, por ejemplo un éster de ácido omega-3, un éster de ácido omega-6, un éster de ácido omega-9 o un aceite vegetal, preferiblemente un éster de ácido omega-3, pero preferiblemente será uno o una mezcla de ésteres de ácido graso (por ejemplo fosfolípidos, mono-, di- o tri-glicéridos, y ésteres de alquilo inferior). Dichos materiales pueden ser naturales, sintéticos o semisintéticos. El uso de aceites vegetales y marinos (por ejemplo, aceites de semillas de plantas, algas, peces (especialmente peces aceitosos), microorganismos e invertebrados marinos (especialmente krill)) se prefiere especialmente así como el uso de ésteres etílicos de DHA y/o EPA. Los aceites de mamíferos generalmente no serán deseados.

En una realización preferida, el aceite de la fase oleosa puede ser una mezcla al 90% de éster de etil EPA y éster de etil DPA. Está disponible como Omacor® de Pronova Biocare AS, Lysaker, Noruega.

Cuando la sustancia farmacológica no es sensible a la oxidación, generalmente se prefiere usar un aceite que tampoco sea sensible a la oxidación ya que en este caso la emulsión no necesita protegerse contra la oxidación durante la preparación o el almacenamiento. Se pueden usar entonces aceites con contenido bajo o nulo de ácidos poliinsaturados. Sin embargo, cuando la sustancia farmacológica es sensible a la oxidación, puede preferirse usar aceites que son o son mayoritariamente ésteres de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente ésteres de omega-3, ya que pueden funcionar en parte para reducir la oxidación de la sustancia farmacéutica y proporcionar beneficios adicionales al consumidor. Incluso cuando la sustancia farmacéutica no es sensible a la oxidación, puede ser deseable el uso de aceites que son o son mayoritariamente ésteres de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente cuando dichos ésteres contribuyen al efecto beneficioso del fármaco.

Típicamente, la fase oleosa constituirá 0.05 a 5 g, preferiblemente de 0.1 a 3 g, especialmente de 0.2 a 2 g, particularmente 0.3 a 1.25 g, más particularmente de 0.4 a 0.75 g, por unidad de dosificación. Alternativamente, la fase oleosa constituye preferiblemente 5 al 75% en peso, especialmente al menos 35 al 50% en peso, por ejemplo 40 a 50% en peso de la unidad de dosificación.

El agente gelificante usado en la fase acuosa de la emulsión es gelatina. El uso de gelatinas es especialmente preferido ya que se asegura la degradación en la garganta de fragmentos atrapados y como núcleos que tienen las propiedades deseadas pueden producirse fácilmente usando gelatinas.

Aquí debe enfatizarse que la emulsión gelificada se debe soportar a sí misma, suave y fragmentable al masticar. No es deseable que la emulsión gelificada se disuelva rápidamente en la boca sin masticar ya que la administración de la composición diferiría poco funcionalmente de la administración de una solución oleosa del fármaco. La gelatina se usa para dar a las emulsiones gelificadas las características deseadas.

Las gelatinas usadas como agentes gelificantes en la composición de la invención pueden producirse a partir del colágeno de cualquier mamífero o el colágeno de cualquier especie acuática, sin embargo, se prefiere el uso de gelatina de peces de agua salada y en particular peces de agua fría y templada.

Se prefieren gelatinas que tienen un contenido de iminoácido de 5 a 25% en peso, más especialmente aquellos que tienen un contenido de iminoácido de 10 a 25% en peso. Las gelatinas tendrán típicamente un peso molecular promedio ponderado en el intervalo de 10 a 250 kDa, preferiblemente de 75 a 220 kDa, especialmente 80 a 200 kDa. Se prefieren las gelatinas que no tienen valor de Bloom o valores bajos de Bloom de 60-300, especialmente 90-200. Cuando se usa una gelatina sin valor Bloom, por ejemplo una gelatina de pez de agua fría, esto típicamente se usará junto con otra gelatina u otro agente gelificante. La combinación de gelatinas de pez de agua fría y agua tibia es especialmente preferida. La gelatina estará presente en la fase acuosa a una concentración de 5 a 50% en peso, particularmente de 5 a 25% en peso. En el caso de mezclas de gelatina y polisacáridos, la proporción en peso de gelatina a polisacárido en la fase acuosa típicamente será de 50: 1 a 5: 1, preferiblemente de 40:1 a 9:1, especialmente de 20:1 a 10:1.

Cuando se usan mezclas de polisacáridos y gelatina como el agente gelificante, se prefiere usar polisacáridos naturales, polisacáridos sintéticos o polisacáridos semisintéticos, por ejemplo polisacáridos de plantas, peces, mamíferos terrestres, algas, bacterias y derivados y productos de fragmentación de los mismos. Los polisacáridos marinos típicos incluyen carrageninas, alginatos, agares y quitosanos. Los polisacáridos vegetales típicos incluyen pectinas. Los polisacáridos típicos de microorganismos incluyen gelanos y escleroglucanos. Se prefiere el uso de polisacáridos cargados, por ejemplo cargados electrostáticamente y/o sulfatados, como lo es el uso de polisacáridos marinos, en particular carrageninas, y alginatos, especialmente carrageninas. Los carrageninas se usan a continuación como agentes gelificantes de polisacáridos representativos.

La familia de las carrageninas, que incluye iota y kappa-carrageninas, es una familia de polisacáridos sulfatados lineales producidos a partir de algas rojas. La unidad de disacáridos repetidos en kappa-carragenina es β -D-galactosa-4-sulfato y 3,6-anhidro- α -D-galactosa, mientras que en iota-carragenina es β -D-galactosa-4-sulfato y 3, 6-anhidro- α -D-galactosa-2-sulfato. Tanto las carrageninas kappa como iota se usan en preparaciones alimenticias. Las carrageninas se usan como estabilizantes, emulsionantes, gelificantes y sustitutos de la grasa.

Las carrageninas iota y kappa forman geles que se decantan de modo reversible por sal o frío en un ambiente acuoso. La transición y agregación bobina-hélice de hélices forman la red de gel. Kappa-carragenina tiene sitios de unión para cationes monovalentes específicos, lo que da como resultado la formación de gel con módulos de cizallamiento y elástico decrecientes en el orden $Cs^+ > K^+ \gg Na^+ > Li^+$. Como regla, una concentración creciente de sal mejora el módulo elástico y el ajuste y las temperaturas de fusión de un gel kappa-carragenina. El uso de compuestos de potasio, rubidio o cesio solubles en agua, particularmente compuestos de potasio, y particularmente compuestos de origen natural (por ejemplo, sales) se prefiere cuando se usa kappa- carragenina de acuerdo con la invención, por ejemplo a concentraciones de hasta 100 mM, más especialmente hasta 50 mM. También se encuentra una transición conformacional dependiente de la sal para la iota carragenina. También se sabe que las moléculas experimentan una transición bobina-hélice con fuerte estabilización de hélice en la presencia de cationes multivalentes, como Ca^{2+} . El uso de compuestos solubles en agua de calcio, estroncio, bario, hierro o aluminio, especialmente compuestos de calcio, y particularmente compuestos de origen natural (por ejemplo, sales) se prefiere cuando se usa iota-carragenina de acuerdo con la invención, por ejemplo en concentraciones de hasta 100 mM.

Los agentes gelificantes de polisacáridos usados de acuerdo con la invención tendrán típicamente pesos moleculares promedio en peso de 5 kDa a 2 MDa, preferiblemente 10 kDa a 1 MDa, lo más preferiblemente 100 kDa a 900 kDa, particularmente 200 a 800 kDa. Típicamente se usarán a concentraciones de 0.01 a 5% en peso, preferiblemente de 0.1 a 1,5% en peso, particularmente de 0.2 a 1% en peso en la fase acuosa. Cuando se incluyen cationes mono o multivalentes, típicamente iones metálicos del grupo 1 o del grupo 2, en la fase acuosa, esto típicamente estará en concentraciones en el intervalo de 2.5 a 100 mM, particularmente de 5 a 50 mM.

Además del agente gelificante y el agua y cualquier iniciador gelificante requerido, pueden estar presentes otros materiales fisiológicamente tolerables en la fase acuosa, por ejemplo emulsionantes, estabilizantes de emulsión, modificadores del pH, modificadores de la viscosidad, edulcorantes, rellenos, vitaminas (por ejemplo, vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, folacina, ácido pantoténico), minerales, aromas, sabores, colores, agentes fisiológicamente activos, etc. Se prefiere especialmente que un antioxidante lipofílico, por ejemplo vitamina E, se incluya en la fase oleosa. Otras vitaminas que pueden estar presentes en la fase oleosa son la vitamina A, la vitamina D y la vitamina K. Dichos componentes adicionales se usan ampliamente en las industrias alimentaria, farmacéutica y nutracéutica. El uso de derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilpropil celulosa) como estabilizadores de emulsión es especialmente preferido.

El pH de la fase acuosa de la emulsión está preferiblemente en el intervalo de 2 a 9, particularmente de 3 a 7.5.

La fase acuosa tiene preferiblemente una temperatura de gelificación en el intervalo de 10 a 30°C, más preferiblemente de 15 a 28°C, y una temperatura de fusión en el intervalo de 20 a 80°C, más preferiblemente de 24 a 60°C, especialmente de 28 a 50°C.

Quando se incluye un edulcorante en la fase acuosa, esto se seleccionará típicamente de edulcorantes naturales tales como sacarosa, fructosa, glucosa, glucosa reducida, maltosa, xilitol, maltitol, sorbitol, manitol, lactitol, isomalt, eritritol, poliglicitol, poliglucitol y glicerol y edulcorantes artificiales tales como aspartame, acesulfame-K, neotamo, sacarina, sucralosa. Se prefiere el uso de edulcorantes no cariogénicos y se prefiere especialmente el uso de xilitol.

La emulsión gelificada puede usarse como un vehículo de administración de compuestos de calcio, especialmente carbonato de calcio, para uso en el tratamiento o profilaxis de la osteoporosis. Para este propósito, el compuesto de calcio (por ejemplo, una sal de calcio (especialmente carbonato de calcio) como se describe en el documento WO00/28973 y WO96/09036) se puede dispersar en una o ambas fases oleosa y acuosa antes o durante la gelificación. En tales composiciones, es especialmente deseable incluir uno o ambos de xilitol y vitamina D en las composiciones, por ejemplo respectivamente en las fases acuosas y oleosas.

Las tabletas de calcio para el tratamiento de la osteoporosis son típicamente discos grandes, aplastables que pesan mucho más de un gramo de manera que proporcionan una dosificación de calcio de aproximadamente 500 mg.

Estas tabletas son extremadamente difíciles de tragar enteras y si se rompen o se dejan disolver, liberan partículas de carbonato de calcio en la boca que pueden proporcionar una sensación en la boca desagradable y duradera. Tales tabletas son requeridas diariamente por los ancianos y, dado que son difíciles de consumir, existe un problema resultante con el cumplimiento del paciente. Presentando el calcio dentro de una emulsión de aceite en agua gelatinosa, masticable, blanda del tipo descrito aquí, se hace mucho más fácil para el paciente consumir la gran dosificación diaria, generalmente en dos o en una sola unidad de dosificación.

El compuesto de calcio presente en las tabletas tiene preferiblemente un tamaño de partícula promedio en volumen de 0.5 - 25 μm , especialmente 1 - 20 μm , particularmente 2 -15 μm .

Como el tamaño de la tableta no es un problema para las composiciones de la invención, al menos parte del calcio puede presentarse en forma disuelta. (Para tabletas sólidas, procesables, minimizar el tamaño de la tableta para facilitar el consumo ha significado la presentación del calcio como partículas de carbonato de calcio).

La dosificación de calcio diaria es preferiblemente 500 a 2000 mg de Ca, particularmente de 800 a 1500 mg de Ca, especialmente aproximadamente 1000 mg de Ca. Cuando, como se prefiere, la vitamina D (por ejemplo, vitamina D₃) se coadministra, la dosificación diaria es preferiblemente de 100 a 1500 IU, particularmente de 200 a 1000 IU, especialmente de 400 a 900 IU. Se prefiere especialmente una proporción de calcio a vitamina D de 1 g de Ca a 800-900 UI de vitamina D. La proporción de esta dosificación por unidad de dosificación de la composición de la invención es típicamente 20-100%, preferiblemente aproximadamente 25%, aproximadamente 50% o aproximadamente 100%, especialmente aproximadamente 50% o 100%.

Así visto desde un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1. El contenido de calcio por unidad de dosificación es al menos 125 mg de Ca, por ejemplo 125 a 2000 mg de Ca, especialmente 400 a 1200 mg de Ca.

Las unidades de dosificación de las composiciones de la invención se pueden formar de manera convencional, por ejemplo preparación de la emulsión y formación de la emulsión en una masa gelificada, por ejemplo, dosificando en moldes antes de que se complete la gelificación o cortando una masa gelificada en unidades de dosificación individuales, y, si se desea, recubriendo las unidades de dosificación gelificadas. La emulsificación y los pasos posteriores que implican el gel no empaquetado se efectúan preferiblemente bajo una atmósfera no oxidante, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno.

De forma particularmente preferible, las unidades de dosificación están empaquetadas en ampollas y, por consiguiente, es especialmente deseable usar la capa de la ampolla del empaque de ampolla como molde. El empaque de ampolla se puede sellar con lámina. El uso de empaques de láminas impermeables a oxígeno es especialmente preferido, por ejemplo tanto como laminado de un empaque de ampolla o como una bolsita que contiene una unidad de dosificación única. Láminas impermeables a oxígeno, por ejemplo laminados de metal/plástico, son bien conocidos en la industria alimentaria y farmacéutica.

Visto desde un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica oral de acuerdo con la invención para uso en terapia, en la que dicha composición comprende una cantidad efectiva de dicho compuesto de calcio y dicha terapia comprende administrar dicha composición a un sujeto humano por vía oral.

Visto desde otro aspecto adicional, la invención proporciona un envase farmacéutico, preferiblemente un empaque de ampolla o bolsita, que comprende una composición revestida con papel de aluminio de acuerdo con la invención.

Las realizaciones de la invención se describirán ahora en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo de referencia 1

Composición libre de fármacos

5 Una fase acuosa se forma a partir de los siguientes ingredientes:

	Gelatina	7.5% en peso
	Xilitol	36% en peso
	Sorbitol	14% en peso
10	50% de ácido cítrico	1% en peso
	Sabor de limón	0.15% en peso
	Agua	Añadir 100% en peso

15 El aceite de girasol (o alternativamente un éster de omega-3 (Omacor®)) se emulsiona con la fase acuosa en una proporción en peso de 45:55 y la emulsión se vierte en alícuotas de 1.5 g en moldes alargados forrados con una bandeja de ampolla de laminado de metal/plástico y se deja fraguar. La bandeja de ampolla está sellada térmicamente con una lámina protectora de metal/plástico.

Ejemplo 2

20 Composición del calcio

25 Se prepara una fase acuosa de acuerdo con el Ejemplo 1 pero con un 1% en peso de hidroxipropil metil celulosa adicional. Se dispersan 1250 mg/mL de carbonato de calcio (Scoralite 1B de Scora SA, Francia) en esta fase acuosa, después de lo cual se forma una emulsión con la adición de aceite de hígado de bacalao (1:1 en volumen) que contiene vitamina D3 disuelta. La emulsión se agita hasta que comienza la gelificación, después de lo cual se dosifica en moldes en una unidad de dosificación de 1250 mg de CaCO₃ y 400 UI de vitamina D3 por unidad de dosificación. Las unidades de dosificación están selladas como en el Ejemplo 1.

30 Ejemplo 3

Composición de calcio y vitamina D

35 Se prepara una fase acuosa usando los siguientes componentes:

	Gelatina	9.1% en peso
	Xilitol	38.7% en peso
	Sorbitol	16.6% en peso
	Ácido cítrico	0,9% en peso
40	Goma arábiga	5.9% en peso
	Agua	añadir 100% en peso

Una fase oleosa se prepara usando los siguientes componentes:

45	Saborizante	25% en peso
	Vitamina D	0.03% en peso
	Colorante	5% en peso
	Aceite de girasol *	añadir 100% en peso

50 -----
*o alternativamente un éster omega-3 (Omacor ®)

55 La fase oleosa se emulsiona con la fase acuosa en una proporción en peso de 7:93. La emulsión se mezcla con polvo de carbonato de calcio (Eskal 500 de Staubtechnik, tamaño de partícula 4-14 µm, aproximadamente 80% en volumen <10 µm) en una proporción en peso de 1:1 para formar una solución homogénea y se vierte en alícuotas de 1.5 g en moldes alargados forrados con una bandeja de ampolla laminada de metal/plástico y se deja fraguar. La bandeja de ampolla está sellada térmicamente con una lámina protectora de metal/plástico.

60 Las unidades de dosificación análogas, producidas sin vitamina D, no tenían el sabor arenoso o similar al polvo de otras tabletas comercialmente disponibles. En cambio, dichas unidades de dosificación sabían a caramelo gaseoso.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica oral en forma de unidad de dosificación que comprende un compuesto de calcio fisiológicamente tolerable dentro de un cuerpo portador unitario, donde dicho cuerpo comprende una emulsión de aceite en agua gelatinosa, masticable, blanda, en la que el compuesto de calcio se dispersa en una o ambas de las fases oleosas y acuosas de la emulsión, y en la que el contenido de calcio por unidad de dosificación es al menos 125 mg de Ca, y además en el que la fase acuosa comprende gelatina como agente gelificante en una cantidad de 5 a 50% en peso de la fase acuosa, y el peso de dicha unidad de dosificación es 1.000 mg a 5.000 mg.
- 10 2. Una composición como se reivindicó en la reivindicación 1 que contiene carbonato de calcio en partículas.
3. Una composición como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que contiene xilitol.
- 15 4. Una composición como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que consiste en dicha emulsión gelificada que contiene dicho compuesto de calcio.
5. Una composición como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que contiene vitamina D en la fase oleosa.
- 20 6. Un paquete farmacéutico que comprende una composición revestida con papel de aluminio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Un paquete como se reivindicó en la reivindicación 6 en forma de una ampolla.
- 25 8. Una composición farmacéutica oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia, en la que dicha composición comprende una cantidad efectiva de dicho compuesto de calcio y dicha terapia comprende administrar dicha composición a un sujeto humano por vía oral.