

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 820**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A23L 33/15 (2006.01)

A23L 33/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2008 E 13154734 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2599394**

54 Título: **Lubricantes líquidos incorporados para fabricación de comprimidos**

30 Prioridad:

16.04.2007 US 787381

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

25.07.2018

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**DAI, YONG;
GOLDBERG, ALAN M.;
GOODE, MICHAEL A.;
BARTOLUCCI, RAYMOND ALAN y
FRAZIER, JAMES O.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 676 820 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

Lubricantes líquidos incorporados para fabricación de comprimidos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a comprimidos farmacéuticos y nutracéuticos. Más particularmente la invención proporciona una composición y un procedimiento para lubricación efectiva en fabricación de comprimidos.

Antecedentes de la invención

10 Ácido esteárico o sales metálicas de ácido esteárico, particularmente estearato de magnesio, se utilizan comúnmente como un excipiente en composiciones farmacéuticas y nutracéuticas para facilitar el proceso de fabricación de comprimidos. Los compuestos tales como estearato de magnesio funcionan como un lubricante y facilitan la fabricación de comprimidos al reducir la fricción en una interfaz de pared de troquel de comprimido durante la fabricación del comprimido y la expulsión, y/o al evitar pegarse a las caras del punzón y la pared de troquel.

15 Aunque se utiliza a través de la industria farmacéutica y nutracéutica como lubricante, el uso del estearato de magnesio como lubricante tiene diversas desventajas. El estearato de magnesio es un lubricante laminar. Como lubricante laminar la estructura del estearato de magnesio es una pila de hojas laminares. La lubricación ocurre cuando una o más hojas laminares se "pelan" de la pila y al menos cubren parcialmente las partículas circundantes. La mezcla facilita la remoción de las hojas de la pila y de acuerdo con lo anterior el grado de lubricación (es decir lubricación con un lubricante laminar es "sensible a la mezcla").

20 Cuando una composición que comprende estearato de magnesio se mezcla, las hojas laminares se pelan de la estructura de pila de estearato de magnesio y recubre las partículas circundantes o gránulos de la composición. De acuerdo con lo anterior, el tiempo de mezcla, velocidad y/o procedimiento de mezcla impactan la eficacia de lubricación de estearato de magnesio, por ejemplo, si se pelan muchas hojas laminares de la estructura de pila del estearato de magnesio en el proceso de mezcla ocurre sobre lubricación. A saber, las partículas se recubren con hojas laminares que reducen la unión interpartículas conduciendo a una pobre capacidad de compresión y menor dureza de comprimido, creando de esta manera problemas potenciales de procesamiento y/o propensión a malformación de comprimidos. En algunos casos la lubricación puede hacer al comprimido hidrófobo lo que puede alargar el tiempo de desintegración en forma indeseada.

25 La mezcla es necesaria para la uniformidad de contenido, pero incluso los cambios más modestos en el tiempo de mezcla, velocidad y/o mecanismo de mezcla introducen variación de niveles de lubricación cuando se utiliza estearato de magnesio u otro lubricante laminar como un lubricante que a su vez conduce a la capacidad de compresión asociada y problemas de fabricación de comprimidos. Cuando se utiliza como un lubricante, el estearato de magnesio se agrega normalmente a la composición en una etapa final separada antes de fabricar el comprimido para proporcionar control del proceso de lubricación y minimizar la oportunidad de sobre lubricación o interrupción indeseada de la estructura de estearato de magnesio en el proceso de mezcla.

35 Convencionalmente los lubricantes líquidos no han sido particularmente útiles en composiciones de mezcla en polvo de nutracéuticos y/o farmacéuticos destinados a fabricación de comprimidos. Normalmente, los lubricantes líquidos se pueden agregar solamente en pequeñas cantidades para mezclar polvo y se deben agregar inmediatamente antes de compresión debido a que tienden a humedecer las mezclas de polvo lo que hace difícil la mezcla.

40 Se han sugerido dos procedimientos para superar los problemas asociados con el uso de lubricantes líquidos. Un procedimiento es la conversión de lubricantes de aceites vegetales insaturados líquidos dentro de lubricantes aceitosos saturados sólidos mediante hidrogenación. Este procedimiento tiene las desventajas de que: (1) los aceites vegetales hidrogenados se asocian con un incrementado del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y (2) los aceites vegetales hidrogenados casi no son efectivos como lubricantes para fabricación de comprimidos como los lubricantes de estearato de metal común.

45 Un segundo procedimiento utilizado para facilitar el uso de lubricantes líquidos en mezclas secas pretendidas para fabricación de comprimidos es recubrir los lubricantes con una sustancia formadora de película insoluble en aceite para evitar el problema de la humedad. Los montajes de materiales formadores de películas para formar una capa o revestimiento sobre la superficie de una gota de aceite. Las sustancias formadoras de película como se establece en la Patente Estadounidense 3,518,343 incluyen gomas solubles en agua tal como goma arábica, peptina, tragacanto, celulosa modificada tal como celulosa hidropropilo o celulosa carboximetilo, alginatos o material proteínico tal como gelatina. Aunque el formador de película insoluble en aceite puede superar el problema de la humedad en alguna medida, los líquidos recubiertos con película conocidos en la técnica tienen sustancialmente reducción de la eficiencia de lubricación cuando el lubricante se encaja en la película.

55 El documento WO 91/04018 divulga un auxiliar de fabricación de comprimidos de partículas secas que comprende carbonato de magnesio en partículas que tienen un aceite lubricante líquido absorbido en este. Adicionalmente, el documento JP2000178206 y el documento JP2002188095 desvelan auxiliares de fabricación de comprimidos de

partículas secas preparados mezclando una grasa o un aceite vegetales, una proteína y un sacárido, y pulverizando la mezcla en partículas.

De acuerdo con lo anterior se necesita una composición y/o procedimiento para lubricación mejorada para composiciones nutraceuticas y/o farmaceuticas para fabricación de comprimidos.

5 **Sumario de la invención**

En una realización la invención proporciona una composición de suplemento nutricional para fabricar comprimidos que comprenden una matriz con lubricación incorporada. La matriz con lubricación incorporada comprende un líquido aceitoso finamente disperso en un material insoluble aceitoso. La matriz con lubricación incorporada comprende partes iguales en peso de Vitamina E como el líquido aceitoso y un material de base de partes iguales de almidón alimenticio modificado y maltodextrina como el material insoluble aceitoso y la composición de suplemento nutricional está sustancialmente libre de estearato. La Vitamina E está preferiblemente en la forma de acetato de vitamina E.

La composición puede ser una composición de granulación o compactación de rodillo, compresión directa.

15 Una realización de la invención proporciona una composición farmacéutica para fabricar comprimidos que comprende una matriz con lubricación incorporada en la que la matriz con lubricación incorporada comprende un líquido aceitoso dispersado en un material de base insoluble aceitoso, y en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de estearato.

20 También se proporciona un procedimiento de lubricación de un procedimiento para lubricar una composición farmacéutica o suplemente nutricional para fabricar comprimidos. El procedimiento comprende proporcionar una matriz con lubricante líquido incorporado, que proporciona una composición de suplemento nutricional o composición farmacéutica, mezclar la matriz con lubricante líquido incorporado y el suplemente nutricional o composición farmacéutica y formar un comprimido. El suplemento nutricional o la composición farmacéutica puede ser una mezcla de compresión directa, una mezcla de compactación de rodillo o comprende una granulación,

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona una composición que comprende una matriz con uno o más lubricantes líquidos incorporados. Los lubricantes líquidos incorporados sirven para proporcionar lubricación para fabricación de comprimidos de la composición. Más particularmente, la matriz con lubricante líquido incorporado de la invención es un material de base sólida particulado insoluble en aceite que tiene un lubricante líquido aceitoso viscoso disperso en el material base. En una realización preferida la matriz con lubricante líquido incorporado se puede utilizar como una alternativa a lubricantes de estearato de metal tal como estearato de magnesio, como un lubricante de fabricación de comprimidos para composiciones farmacéuticas o nutraceuticas. Alterativamente la matriz con lubricante incorporado se puede utilizar como un reemplazo parcial para lubricantes de estearato u otros lubricantes para fabricación de comprimidos. La matriz con lubricante incorporado es un lubricante útil para fabricación de comprimidos de composiciones nutricionales y/o farmaceuticas tal como, por ejemplo, composiciones vitamínicas y/o minerales. La matriz con lubricante incorporado es particularmente útil para composiciones sujetas a compresión directa en el proceso de fabricación de comprimidos. En una realización de ejemplo, el acetato de vitamina E líquido finamente disperso en una matriz de almidón/dextrina se encuentra que lubrica efectivamente una formulación mineral y multivitamínica para compresión directa.

40 Además de proporcionar lubricación para fabricación de comprimidos, las composiciones de la invención pueden ofrecer en general una o más de las siguientes ventajas particularmente cuando se comparan con lubricantes de estearato de metal tradicionales:

- (1) Eliminación de los impactos adversos de la sobre lubricación de estearato de magnesio en la capacidad de compresión;
- (2) Proceso de fabricación más eficiente al eliminar una etapa de mezcla y adición de lubricante separada (por ejemplo, mezcla),
- (3) Menos efecto de suavizamiento inducida por lubricante sobre la dureza de los comprimidos;
- (4) Menor friabilidad de los comprimidos;
- (5) Prolongación reducida de los tiempos de desintegración a bajas concentraciones; y/o
- (6) Buena compatibilidad con otros ingredientes.

50 Las realizaciones que tienen vitamina E como lubricante incorporado en la matriz pueden proporcionar los beneficios adicionales de actividad antioxidante y/o suplementación nutricional de vitamina E.

La invención incluye además un procedimiento para lubricar una composición nutricional o farmacéutica para fabricar comprimidos al proporcionar una matriz con lubricante líquido incorporado, y un suplemento nutricional o composición farmacéutica, y mezclar la matriz con lubricante líquido incorporado con el suplemento nutricional o composición farmacéutica antes de fabricar el comprimido.

5 Los inventores consideran sin desear estar limitados a la teoría que incorporar un lubricante en una matriz permite al lubricante líquido ser distribuido uniformemente en la matriz sin humectar la matriz. Luego de compresión, el lubricante líquido se puede extrudir de la matriz y proporcionar lubricación para la fabricación de comprimidos, eliminando los problemas de sobre lubricación vistos con estearatos de metal y ácido esteárico. En razón a que el lubricante líquido en una matriz no tiene problemas de sobre lubricación relacionados con la mezcla, se puede
10 agregar con otros componentes para mezcla en una única etapa. De esta manera, se puede evitar la etapa convencional de agregar lubricante como una etapa separada inmediatamente antes de la fabricación del comprimido.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “matriz con lubricantes líquidos incorporados” significa una composición que comprende al menos un líquido aceitoso finamente disperso en un material insoluble en aceite en el que la matriz parece estar seca y no es visible una apariencia de aceite o aceitosa al ojo humano y la matriz es libre de fluir. Se incorporan pequeñas partículas de aceite en la masa del material insoluble en aceite (por ejemplo, intercalado en los espacios intersticiales del material insoluble en aceite). El lubricante se puede desplazar desde la matriz mediante fuerzas de compresión en el proceso de formación de comprimidos. El material insoluble en aceite y el líquido aceitoso son como se define en las reivindicaciones. Cada uno de los materiales que comprenden la matriz
15 con lubricantes líquidos incorporados debe ser un material que pueda ser aceptable para consumo por un mamífero.

Los lubricantes líquidos incorporados se distinguen de los lubricantes de recubrimiento de película porque no existen procesos químicos o físicos que provoquen que el material insoluble en aceite forme una capa sobre la superficie de una gota de aceite. Una lista simple de materiales insolubles en aceite adecuados para formar una matriz y una lista de polímeros formadores de película puede ser extensa; sin embargo, la sola identidad química no es concluyente.
25 El procedimiento de combinar, las proporciones utilizadas, la presencia de otras entidades reactivas, la cantidad de humedad y la temperatura son ejemplo de factores que pueden determinar si se forma un aceite recubierto con película o si se forma una matriz con lubricante incorporado.

Como se utiliza en la presente memoria el término “estearatos” incluyen sales metálicas y ácido esteárico de ácidos esteáricos. Estearato de magnesio es un ejemplo de sal metálica de ácido esteárico. Substancialmente, libre de estearatos significa que la composición comprende menos de 0,01 % de estearato en peso.
30

El término “multivitamínico y mineral” o suplemento(s) “multivitamínico(s) y multimineral(s)” incluye composiciones que comprenden, al menos una vitamina y al menos un mineral y opcionalmente uno o más agentes nutricionales relacionados. Los términos “multivitamínico y mineral” o “multivitamínico y multimineral” se deben interpretar en una forma similar en la presente memoria cuando ellos proceden de los términos “suplemento”, “comprimido” o “composición”. Adicionalmente el suplemento mineral y multivitamínico es un ejemplo de suplemento nutricional y/o un nutraceutico.
35

Como se utiliza en la presente memoria “agentes nutricionales” incluyen sustancias diferentes a vitaminas y minerales conocidos que tienen beneficios para la salud. Agentes nutricionales incluyen, pero no se limitan a, carotinoides (tal como luteína, licopeno, zeaxantina, astaxantina y xantanos relacionados), fibra, fitoesteroles, glucósidos, polifenoles, compuestos relacionados con complejo B (tal como colina e inositol), ácidos grasos omega-3, probióticos, glucosamina, herbales, aminoácidos y péptidos.
40

Como se utiliza en la presente memoria, la frase “tiempo de desintegración” significa la cantidad de tiempo que toma para una unidad de dosificación de comprimido de una composición farmacéutica o suplemento nutricional desintegrarse bajo condiciones de laboratorio controladas. Un experto en la técnica conoce los procedimientos y procedimientos para la determinación de los tiempos de desintegración.
45

El término “composición farmacéutica seca” se refiere a una composición que se presenta como un material seco para comprimir en una forma de dosificación de comprimido. Aunque la composición es seca al momento de compresión en el comprimido, las etapas de procesamiento que implican humedad no se precluyen mientras el material no se sobre humedezca al momento que se presenta para fabricación de comprimido.

50 Como se utiliza en la presente memoria los términos “activos farmacéuticos”, “activos”, “agentes activos”, “agentes terapéuticos”, “fármacos” se deben considerar que son términos equivalentes y significan una sustancia utilizada en la prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento, o cura de una enfermedad o afección médica.

La composición de la invención puede comprender cualquier composición nutricional o farmacéutica, que pueda ser formada en una forma de dosificación de comprimido. Composiciones con una pluralidad de componentes nutricionales y/o activos farmacéuticos también están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, para realizaciones nutricionales, la composición puede comprender un único componente nutricional, un grupo seleccionado de componentes (tal como, por ejemplo, un grupo de nutrientes dirigidos a salud ósea), o un amplio espectro de componentes nutricionales tal como vitaminas y minerales y, opcionalmente, uno o más agentes
55

nutricionales (tal como, por ejemplo, comprimidos minerales y multivitamínicos comerciales o comprimidos minerales y multivitamínicos con uno o más agentes nutricionales agregados).

5 Las vitaminas adecuadas y entidades relacionadas que se pueden incluir en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, vitamina C, vitamina E, tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), niacina (vitamina B₃), piridoxina (vitamina B₆), ácido fólico, cobalaminas (vitamina B₁₂), ácido pantoténico (vitamina B₅), biotina, vitamina A (y precursores de vitamina A), vitamina D, vitamina K, y otras vitaminas del complejo B, y mezclas de las mismas.

10 Minerales adecuados que se pueden incluir en la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, hierro, yodo, magnesio, zinc, selenio, cobre, calcio, manganeso, silicio, molibdeno, vanadio, boro, níquel estaño, fósforo, cromo, cobalto, cloro, potasio y combinaciones de los mismos. Componentes minerales de comprimidos multivitamínicos-multiminerales se proporcionan normalmente en forma de sal. La forma de sal utilizada debe ser una forma sal farmacéuticamente aceptable.

15 Una lista de vitaminas y minerales y agentes relacionados que se pueden incluir en los complementos nutricionales y cantidades de dosificación se establecen en las guías de referencia establecidas tal como la United States Pharmacopeia National Formulary Official Compendium of Standards (es decir, la U.S.P. N.F. Official Compendium of Standards) o European Directive 90/496/EC que incluye modificaciones que se incorporan en la presente memoria por referencia. Las cantidades de vitaminas y minerales pueden variar en realizaciones específicas, pero deben caer normalmente dentro de las cantidades de dosificación establecidas en la U.S.P. N.F. Official Compendium of Standards o European Union Directive

20 Agentes nutricionales que se pueden incluir en la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, carotinoides (tal como luteína, licopeno, zeaxantina, astaxantina y xantinas relacionadas), compuestos relacionados con el complejo B tal como colina e inositol, por ejemplo, fibra, fitoesteroles, probióticos, glucósidos, polifenoles, colina, ácidos grasos omega-3, glucosamina, herbales, aminoácidos y péptidos.

25 La composición de la invención comprende adicionalmente una matriz con lubricante líquido incorporado como se define en las reivindicaciones. La matriz comprende una porción de material base y un líquido aceitoso. La porción de material base es un material insoluble en aceite. Para fines de procesamiento se incluye dióxido de silicio como un auxiliar de procesamiento. El material base debe estar en un estado sustancialmente particulado en la matriz de tal manera que estén disponibles espacios intrapartículas (o espacios intersticiales) que estén disponibles para recibir partículas pequeñas o gotas finas de lubricante.

30 Para evitar humectar y proporcionar incorporación uniforme de líquido aceitoso en el material base, el líquido aceitoso se dispersa finamente en el material base. La dispersión del líquido aceitoso en el material base debe ser tal que la matriz parece estar seca y no es visible una apariencia de aceite o aceitosa a simple vista y la matriz fluye libremente. La cantidad de líquido aceitoso disperso en el material de base será típicamente de hasta el 70 % p/p de aceite a aceite más material de base. Típicamente es conveniente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 55 % p/p de aceite a aceite más material de base para mantener las propiedades de la matriz y proporcionar cantidades optimizadas de lubricante por cantidad de matriz utilizada en la composición formadora de tabletas. Estas cantidades son representativas y otra cantidad puede ser igualmente adecuada siendo la cantidad específica dependiente de la naturaleza del material de base y el líquido aceitoso usado, las propiedades de flujo y/o el grado de lubricación deseado.

40 Por ejemplo, la liberación de acetato de vitamina E de un material base de maltodextrina de almidón bajo compresión difiere de la liberación de acetato de vitamina E de un material base de gelatina de almidón bajo compresión. Ajustar la relación de aceite a base matriz y/o agregar auxiliares de compresión tal como dióxido de silicio, por ejemplo, son ejemplos de procedimientos que se pueden utilizar para modular las propiedades de flujo.

45 Si la matriz que se va a utilizar en una composición pretendida para compresión directa, preferiblemente al menos 70 % de la matriz tendrá tamaños de partícula que caen en el rango de aproximadamente malla 20 (850 micras) a aproximadamente malla 200 (75 micras) según se mide por los tamices estándar estadounidense. Adicionalmente, para compresión directa, la matriz con lubricante incorporado tendrá preferiblemente un valor de índice de compresibilidad de Carr de aproximadamente 5 a aproximadamente 21.

50 Las cantidades de matriz utilizada dependerán de la cantidad de lubricante necesario que, a su vez, es una función de las propiedades químicas y físicas de las actividades y excipientes en la composición. En una realización ejemplar de un suplemento mineral y multivitamínico que comprende una parte substancial de minerales abrasivos, cantidades de lubricante tan bajas como aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 1,5 % peso/peso de una matriz que es 50 % en peso de lubricante puede proporcionar suficiente lubricación, por ejemplo.

55 La dispersión del líquido aceitoso en el material base se puede lograr con mezcla. El tamaño de partículas de material base, velocidad de mezcla y mecanismo de mezcla son ejemplos de parámetros que se pueden modificar para alcanzar la dispersión deseada. Por ejemplo, el tamaño de partícula de material base pequeño y la mezcla de alto corte se pueden utilizar para crear la dispersión fina en la cual no es visible el aceite a simple vista. Otros procedimientos tal como procesos de pulverización, por ejemplo, pueden de la misma forma ser adecuados para

dispersar finamente el líquido aceitoso en el material base. Si el material base comprende uno o más materiales que pueden reaccionar o ensamblarse para formar películas bajo determinadas condiciones, el procedimiento seleccionado para preparar la matriz con lubricante incorporado debe evitar las etapas de procesamiento y/o la adición de sustancias que conducirían a la formación de película.

- 5 Como un material lubricante la vitamina E puede tener algunas ventajas sobre otros aceites lubricantes tradicionales. La mayoría de aceites lubricantes tradicionales contienen grasas trans, que se asocian con un aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Por el contrario, se ha sugerido que la vitamina E también ayuda en la salud del corazón y los vasos sanguíneos. Adicionalmente, se reconoce ampliamente que la vitamina E es un potente antioxidante. La vitamina E se utiliza como un suplemento para evitar los impactos destructivos de los radicales libres en los seres humanos. También la vitamina E se utiliza ampliamente como conservante en una variedad de productos de consumo para mantener la calidad y/o evitar reacciones indeseadas y extender la vida útil. La vitamina E se puede utilizar en forma libre o en una forma derivada tal como, por ejemplo, acetato de vitamina E.

- 10 El uso de una matriz con vitamina E incorporada se aplica ampliamente como un lubricante para fabricación de comprimidos. Dicha matriz es bien adecuada para uso con composiciones de compresión directa, por ejemplo, una matriz con vitamina E incorporada puede efectivamente lubricar una formulación multivitamínica/mineral de compresión directa, que contiene altos niveles de sales de metales abrasivos. Los materiales abrasivos tal como las sales metálicas se consideran que hacen difícil la lubricación. La matriz con vitamina E incorporada puede ser el único lubricante efectivo para la formulación multivitamínica/mineral, o la matriz con vitamina E incorporada puede ser empleada en conjunto con otros lubricantes para diversas formulaciones de comprimidos. Aunque son bien adecuadas para uso con composición de compresión directa, una matriz con vitamina E incorporada también es adecuada para uso en mezclas de compresión con menos materiales abrasivos, composiciones sujetas a compactación por rodillos o en composiciones de granulación sujetas a formación de comprimidos.

- 15 Las composiciones de acuerdo con la presente invención están destinadas para fabricación de comprimidos para fabricar una forma sólida (es decir un comprimido) para administración oral. De acuerdo con lo anterior, con el fin de formar una forma de dosificación sólida, la composición puede adicionalmente comprender excipientes y/o auxiliares de procesamiento en adición a vitaminas y minerales. Excipientes de ejemplo y auxiliares de procesamiento incluyen, pero no se limitan a, absorbentes, diluyentes, saborizantes, colorantes, estabilizantes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, antiadherentes, azúcar o agentes de recubrimiento de película, conservantes, reguladores, endulzantes artificiales, endulzantes naturales, dispersantes, espesantes, agentes de solubilización y similares o alguna combinación de los mismos. En una realización preferida, no se incluye ácido esteárico y/o lubricantes de estearato de metal como excipientes.

- 20 Las composiciones nutricionales de la invención se pueden preparar al combinar la matriz con lubricante incorporado con las vitaminas y/o minerales y/o agentes nutricionales destinados para inclusión en la forma de dosificación de comprimido y excipientes para formación de comprimidos. Como la matriz con lubricantes incorporados no es sensible a la mezcla, no es crítico el tiempo y/o la forma de adición de la matriz con lubricante incorporado. De acuerdo con lo anterior, no se requiere una etapa o etapas de adición especiales para adición del lubricante y/o provisiones de mezcla especiales para el lubricante.

- 25 Una vez la matriz con lubricante incorporado y otros componentes de la mezcla de formación de comprimidos se combinan, las composiciones preparadas de esta manera se pueden cargar en una prensa de comprimido y formar en comprimidos. Las fuerzas de compresión de la prensa de comprimido son suficientes para extrudir lubricante de la matriz para permitir lubricación.

- 30 La matriz con lubricante incorporado es bien adecuada para uso con mezclas de compresión directa (por ejemplo, composiciones preparadas para compresión directa). Sin embargo, una matriz con los lubricantes incorporados puede de la misma manera ser útil para lubricación de mezclas de granulación destinadas para formación de comprimidos o composiciones preparadas mediante compactación por rodillo cuando se alcanza la función de lubricación cuando la composición se prensa en un comprimido.

- 35 Se pueden preparar composiciones de activos farmacéuticos para fabricación de comprimidos utilizando una matriz con lubricante incorporado como un lubricante para formación de comprimidos como se describió anteriormente para las composiciones nutricionales.

50 **Ejemplo 1**

- 55 En una realización de ejemplo de una matriz con lubricante incorporado es acetato de vitamina E, disperso en un material base de partes iguales de almidón alimenticio modificado y maltodextrina. La relación de vitamina E al material base es de aproximadamente 50/50 en peso. Se puede incluir dióxido de silicio en la matriz como un auxiliar de procesamiento. Normalmente el auxiliar de procesamiento es dióxido de silicio que se incluiría en una cantidad de aproximadamente 0,2 a 2,5 %. La vitamina E, almidón, maltodextrina y auxiliar de procesamiento (si se utiliza) se debe mezclar de tal manera que la vitamina E viscosa aceitosa se dispersa finamente en el material base de maltodextrina de almidón y no es visible el material viscoso o líquido a simple vista. La mezcla se puede lograr utilizando un mezclador de alto corte, o alternativamente un sistema de pulverización. El procedimiento de mezcla

debe producir una matriz en la forma de un polvo que fluye libremente. Una vez preparado, la matriz con el lubricante incorporado se puede combinar luego con el material que se va formar en comprimidos. Esta composición es representativa de muchas composiciones de matriz que están dentro del alcance de la invención y se proporcionan para propósitos ilustrativos.

5 Ejemplo 2

Un ejemplo de una composición de complemento nutricional de una realización de ejemplo de la invención se proporciona en la tabla 1. Esta composición es representativa de muchas composiciones que están dentro del alcance de la invención y se proporcionan para propósito ilustrativo. La composición de ejemplo de la tabla 1 es un complemento mineral y multivitamínico. Para la tabla 1 la matriz con lubricante incorporado es vitamina E finamente dispersa en una base de maltodextrina de almidón (50 % p/p) con dióxido de silicio como auxiliar de procesamiento como se describe en el ejemplo 1. La cantidad de matriz con lubricante incorporado varía de 0,3 % a 8,8 % de las muestras individuales de la composición de complemento nutricional y de acuerdo con lo anterior se enumera como un rango de cantidades en la tabla 1. La matriz con lubricante incorporado es el único lubricante en la composición (por ejemplo, sin la adición de estearato de magnesio u otro lubricante para formación de comprimidos. La composición de la formulación proporcionada en la tabla 1 se indica como el peso (mg) de cada componente por comprimido.

Tabla 1

Componentes	(Mg/comprimido)
Perlas de vitamina A y D	13,0
Ácido ascórbico	103,0
Matriz con lubricante incorporado (vitamina E)	0-142,8
Niacinamida	20,1
Pantotenato de Calcio	11,1
Fosfato dicálcico anhidro	467,7
Carbonato de calcio	160,9
Sulfato de cobre (II)	4,9
Fumarato ferroso	55,8
Óxido de magnesio	168,9
Sulfato de manganeso (II) monohidrato	7,4
Cloruro de potasio	151,1
Dióxido de silicio	4,0
Óxido de zinc	14,4
Mezcla de carotinoides	25,8
Mezcla de oligoelementos	8,0
Mezcla de vitaminas B	1,7
Celulosa microcristalina	141,1
Crospovidona	14,0

Los anteriores ingredientes se pasan a través de un tamiz manual No. 20 (malla estándar estadounidense), y se mezcla junto con un mezclador V en una única etapa. La abertura del tamiz para un tamiz estándar estadounidense No. 20 es de aproximadamente 0,033 pulgadas (0,84 mm). Todas las muestras se mezclan idénticamente salvo para la cantidad de matriz con adición de lubricante incorporado. Las mezclas de compresión resultantes con varias concentraciones de la matriz con lubricante incorporado (vitamina E) se cargan con paletas en la matriz para compresión utilizando Manesty Beta Press y herramienta de comprimidos con forma ovalada modificada. Las fuerzas de compresión se dirigen a 30, 40 y 50kN, con una fuerza de precompresión de aproximadamente 8kN y velocidad de prensado en 85 rpm. Los comprimidos son de 0,330 pulgadas de ancho, 0,745 pulgadas de largo y aproximadamente 0,280 pulgadas grueso (con ligera variación en el tamaño no varían las cantidades de la matriz con el lubricante incorporado utilizado). El Manesty Betapress se instrumentaliza para monitorizar tanto la fuerza de compresión como la fuerza de expulsión y registra los resultados utilizando el software MCC. Los comprimidos se evalúan para determinar la dureza mediante el Probador de Dureza (Dr. Schleuniger Pharmatron, modelo 6D-500N), friabilidad por Vanderkamp Friabilator (industria de Van-Kel, modelo 10809), pesado por Analytical Balance y el espesor mediante calibrador. La matriz de vitamina E se desempeña bien como el único lubricante con impacto mínimo sobre la dureza del comprimido, friabilidad y tiempo de desintegración (DT).

Se encuentra que las mezclas de compresión están bien lubricadas para la compresión y posterior expulsión del troquel con un mínimo de 0,3 % de matriz con vitamina E incorporada por peso (o 0,15 % de vitamina E), y apariencia suave y elegante en con un mínimo de 1,2 % de matriz con vitamina E incorporada (o 0,6 % de vitamina E). El 0,3 % de la matriz con vitamina E incorporada es suficiente para proporcionar fuerzas de expulsión equivalentes como un suplemento vitamínico y mineral comparable en el que se utiliza 0,3 % de estearato de magnesio como lubricante.

La adición de la matriz con vitamina E incorporada generalmente reduce la dureza del comprimido con aumento de concentración en una cualquiera de las tres fuerzas de compresión (30, 40 y 50 kN). La reducción en dureza en las fuerzas de compresión probadas no fue tan grande como los cambios sobre el mismo rango de las fuerzas de compresión para una composición de vitamina y mineral utilizando estearato de magnesio como lubricante (por ejemplo, la presencia de estearato de magnesio al 0,3 % reduce la dureza del comprimido en 5 kP en comparación con ningún efecto de reducción significativo en la dureza de los comprimidos en 0,3 % de matriz con vitamina E incorporada sobre el rango de las fuerzas de compresión probadas). Se encuentra que la matriz con vitamina E incorporada reduce la friabilidad en aproximadamente 50 % de todas las concentraciones probadas (0,3-8,8 %) según se compara con una composición de comprimido comparable que difiere únicamente en el uso de estearato de magnesio como un lubricante de formación de comprimidos. La presencia de la matriz con vitamina E incorporada en bajas concentraciones (0 -1,2 %) no muestra impacto significativo en los tiempos de desintegración, sin embargo, aumenta los tiempos de desintegración de 0,9 a 2 y 4 min a mayores concentraciones (2,4 % y 4,6 %). Es bien sabido en la técnica que para las composiciones minerales y de vitaminas la adición de estearato de magnesio aún en bajas concentraciones (por ejemplo, 0,3 %) habitualmente aumenta los tiempos de desintegración debido a lo que la naturaleza hidrófoba le imparte en la mezcla de compresión.

También se encuentra que la matriz con vitamina E incorporada es compatible con otros ingredientes en los comprimidos de vitaminas y minerales. La vitamina E es completamente recuperable y estable después de prensada en comprimidos con base en un estudio de estabilidad acelerado. No se observaron impactos significativos de la matriz con vitamina E incorporada sobre la estabilidad de otros ingredientes en comprimidos de vitaminas y minerales.

La compresión de la composición de vitaminas y minerales con 4,6 % de matriz con vitamina E incorporada se incrementa hasta un índice comercial de 5.500 comprimidos por minuto en una prensa giratoria de doble lado comercial de alta velocidad. Cada grupo de punzón y troquel producen aproximadamente 90 comprimidos por minuto. Se encuentra que los comprimidos tienen apariencia elegante y superficie suave. La matriz con vitamina E incorporada parece lubricar efectivamente la mezcla de compresión de compresión para prensado en índices de producción comercial normal.

Ejemplo 3

Se investigan los posibles efectos de sobremezclado en la capacidad de compresión de una composición multivitamínica y mineral con una matriz con vitamina E incorporada como lubricante. Se realizan experimentos de sobremezclado en un Littleford Granulator de 8L a 400 rpm. A diferencia del mecanismo de mezclado de la mezcladora en V, este aparato utiliza palas de arado a altas rpm. Se prepara una muestra de la composición multivitamínica y mineral con 4,6 % de matriz con vitamina E incorporada y se comprime después de mezcla en el Littleford durante 0, 2, 4, 10 y 20 minutos. El grado de mezcla no tiene impacto significativo en la dureza de los comprimidos, y friabilidad, pero reduce ligeramente la fuerza de expulsión de los comprimidos de la composición lubricada con la matriz con vitamina E incorporada. Para comparación, una composición de vitaminas y minerales con 0,3 % de estearato de magnesio en lugar de la matriz con vitamina E incorporada, pero a diferencia de todos los otros aspectos también se preparó y comprimió después de mezclado en el Littleford durante 0, 2, 4, 10 y 20 minutos. El aumento del tiempo de mezcla reduce significativamente la dureza del comprimido, reduciendo ligeramente la fuerza de expulsión, y aumentando significativamente la friabilidad de los comprimidos de utilizar el 0,3 % de estearato de magnesio como lubricante. La tabla 2 muestra datos de ejemplo para la dureza de comprimidos para comprimidos prensados a 40kN después de 0, 2, 4, 10 y 20 minutos de mezcla.

Tabla 2

Tabla de datos de comparación para sobremezclado		
Tiempo de mezcla (min)	Dureza (kP) para la formulación multivitamínica/mineral con estearato de Mg como lubricante	Dureza (kP) para la formulación de multivitamínica/mineral con vitamina E como lubricante
0	27,2	31,7
2	24,9	30,4
4	21,0	31,5
10	16,9	30,8
20	“demasiado suave para medir con equipo disponible”	31,8

ES 2 676 820 T3

Como los datos de la tabla 2 muestran que el tiempo de mezcla tiene poco efecto sobre la dureza de los comprimidos lubricados con la matriz con vitamina E incorporada, pero la dureza de los comprimidos con estearato de magnesio al 0,3 % fue muy sensible al momento de mezcla.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de suplemento nutricional para fabricación de comprimidos que comprende una matriz con lubricación incorporada, en el que la matriz con lubricación incorporada comprende partes iguales en peso de vitamina E como un líquido aceitoso y un material de base de partes iguales de almidón alimenticio modificado y maltodextrina como un material insoluble en aceite, en la que el líquido aceitoso se dispersa finamente en el material insoluble en aceite y la matriz con lubricación incluida incluye además del 0,2 al 2,5 % de dióxido de silicio como auxiliar de procesamiento; y en la que la composición de suplemento nutricional comprende menos del 0,01 % en peso de estearato.
- 10 2. La composición de suplemento nutricional de la reivindicación 1, en la que el líquido aceitoso es acetato de vitamina E.
3. La composición de suplemento nutricional de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la composición comprende adicionalmente al menos un mineral.
4. La composición de suplemento nutricional de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la composición comprende adicionalmente al menos una vitamina.
- 15 5. La composición de suplemento nutricional de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la composición comprende adicionalmente al menos un agente nutricional.
- 20 6. La composición de suplemento nutricional de la reivindicación 5, en la que el al menos un agente nutricional se selecciona del grupo que consiste de carotenoides, fibra, fitoesteroles, glucósidos, polifenoles, compuestos relacionados con el complejo B, ácidos grasos omega-3, probióticos, glucosamina, hierbas, aminoácidos, péptidos, y combinaciones de los mismos.
7. La composición de suplemento nutricional de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6, que comprende adicionalmente al menos una vitamina y al menos un mineral.
8. La composición de suplemento nutricional de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición es una composición de compresión directa.
- 25 9. La composición de suplemento nutricional de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición comprende una granulación.
10. Una composición de suplemento nutricional como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición multivitamínica y mineral para fabricación de comprimidos.
- 30 11. La composición de suplemento nutricional de la reivindicación 10, en la que la composición es una composición para compactación con rodillos.
12. Un comprimido producido mediante la fabricación de comprimidos de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.