

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 752**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2014** **PCT/US2014/029941**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14145219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2014** **E 14764664 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 2968176**

54 Título: **Composiciones administrables por vía oral que comprenden calcio**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361798689 P

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

23.03.2020

73 Titular/es:

CEROLIFE LLC (100.0%)
612 Corporate Way Suite 10
Valley Cottage, New York 10989, US

72 Inventor/es:

SHAH, MANISH S. y
DIFALCO, RAY J.

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 749 752 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

Composiciones administrables por vía oral que comprenden calcio

5 **SECTOR DE LA INVENCION**

La presente invención da a conocer composiciones administrables por vía oral que comprenden calcio, procedimientos de administración y procedimientos de fabricación de las mismas.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR**

El calcio juega un papel importante en muchas funciones corporales, incluyendo la transmisión nerviosa, la contracción muscular, la liberación de insulina pancreática, la señalización intracelular, la secreción de hormonas y la liberación de iones de hidrógeno del estómago. El calcio es también un cofactor para algunas reacciones enzimáticas y en la coagulación de la sangre. Además, el cuerpo almacena calcio en los huesos y los dientes y contribuye a su integridad y función estructural. Los valores normales de calcio total para los seres humanos varían aproximadamente de 8,8 mg/dl a 10,3 mg/dl o de 2,20 mmol/l a 2,56 mmol/l. En los adultos, el contenido de calcio total es de 20 g/kg a 25 g/kg de tejido libre de grasa y aproximadamente el 44 % de este calcio está en el tejido esquelético. Aproximadamente el 1 % del calcio esquelético se puede intercambiar libremente con el del fluido extracelular. El depósito de calcio en los huesos mantiene de forma constante la concentración de calcio en el plasma. Aproximadamente el 40 % del calcio en el fluido extracelular está unido a proteínas del plasma, tales como albúmina, aproximadamente del 5 % al 15 % está complejo con fosfato y citrato y aproximadamente del 45 % al 44 % se encuentra en forma no unida, no ionizada. El calcio se absorbe principalmente en el duodeno como resultado de la presencia de sitios de absorción activos en el tracto gastrointestinal superior.

Los huesos se someten a una remodelación continua con resorción constante y la deposición de calcio en los huesos nuevos. A medida que los seres humanos envejecen, el equilibrio entre la resorción ósea y la deposición cambia, y la pérdida de hueso comienza a superar a la formación de hueso. La pérdida ósea resultante puede aumentar el riesgo de osteoporosis, en especial en las mujeres posmenopáusicas. Una ingesta adecuada de calcio, tanto a través de la dieta como con suplementos, es importante tanto para la prevención como para el tratamiento de la osteoporosis, la osteomalacia y otras afecciones relacionadas con el calcio. Además, algunos estudios indican que la ingesta de calcio puede estar asociada con un riesgo reducido de cáncer de colon y un efecto de disminución de la presión sanguínea.

Los suplementos de calcio se administran ampliamente para complementar la ingesta dietética de calcio. Sin embargo, el desarrollo de composiciones de calcio administrables por vía oral eficaces se ha visto obstaculizado por una serie de factores, incluyendo el tiempo de vaciado gástrico, la variación del pH en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal y la dificultad en la localización de un sistema de administración oral en una región seleccionada del tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del calcio de diferentes preparaciones a veces varía, ya que a menudo el proceso de fabricación tiene un efecto sobre la biodisponibilidad. Para la mayoría de los productos disponibles en el mercado, que son habitualmente formulaciones de liberación inmediata, la biodisponibilidad es, en general, baja y se cree que la absorción de calcio en adultos es un promedio de aproximadamente el 25-35 % del calcio disponible en la forma de dosificación. Por lo tanto, los individuos que toman suplementos de calcio a menudo reciben menos que las cantidades óptimas de calcio. Con la administración de las formulaciones actualmente disponibles, que en su mayoría son formulaciones de liberación inmediata, los individuos a menudo experimentan tanto hipercalcemia como hipocalcemia. La hipercalcemia se refiere a una cantidad excesiva de calcio en la sangre y entre los síntomas asociados a la hipercalcemia se incluyen náuseas, vómitos y la deposición de calcio en el corazón y los riñones. La hipocalcemia se refiere a niveles bajos de calcio en la sangre y entre los síntomas asociados con la hipocalcemia se incluyen hormigueo, entumecimiento y tirones musculares. En los casos graves, pueden producirse tetania o espasmos musculares. Los individuos que toman formulaciones de liberación inmediata disponibles en el mercado, que habitualmente contienen altas cantidades de calcio, pueden experimentar hipercalcemia al principio, a continuación porque el cuerpo es incapaz de absorber todo el calcio elemental a la vez, las formas no disueltas de calcio permanecen en el tracto gastrointestinal (GI). Entre las dosis, los individuos pueden experimentar a veces hipocalcemia, ya que no están recibiendo cantidades adecuadas de calcio, y pueden experimentarse efectos secundarios gástricos debido a la presencia de calcio no disuelto en el tracto gastrointestinal. Existen dificultades en la producción de formulaciones de liberación inmediata eficaces de calcio, ya que a menudo una gran cantidad del calcio elemental debe estar presente en la formulación. Una formulación de liberación prolongada actualmente en el mercado combina carbonato de calcio y citrato de calcio en una matriz/porción. Por ejemplo la Patente WO2012/134590 da a conocer carbonato de calcio y citrato de calcio mezclados para una forma de dosificación oral de liberación prolongada. Está diseñada para suministrar calcio como un perfil de liberación lenta y sostenida sin componente de liberación inmediata. Esta formulación tampoco proporciona un suplemento eficaz de calcio, ya que, inicialmente, el calcio se suministra muy lentamente (y en cantidades inadecuadas, lo que da lugar a la hipoglucemia) y existe una absorción inadecuada. Además, el carbonato de calcio no disuelto está presente en el tracto GI inferior y el pH elevado del tracto GI hace que el carbonato de calcio sea insoluble. La alta incidencia de efectos secundarios gástricos crea un problema de complacencia para los pacientes y la gravedad de los efectos secundarios a menudo da lugar a pacientes que se

saltan las dosis o interrumpen el tratamiento en conjunto.

Existe una necesidad en el estado de la técnica de composiciones de calcio administrables por vía oral con buena biodisponibilidad que proporcionen una cantidad eficaz de calcio a individuos con una disminución de los efectos secundarios gástricos. La presente invención aborda esta necesidad en el estado de la técnica dando a conocer composiciones de calcio que proporcionan una biodisponibilidad y absorción mejoradas. La presente invención también da a conocer composiciones que proporcionan una liberación bifásica, controlada de calcio. Este tipo de liberación puede mejorar la biodisponibilidad y la absorción al proporcionar calcio en pequeñas cantidades continuas, evitando efectos, tales como la hipocalcemia. En una primera fase de la liberación, tal como la liberación inmediata de un compuesto de calcio, tal como carbonato de calcio, se puede liberar de manera inmediata y se absorbe en su mayoría o totalmente en medios ácidos. En una segunda fase de la liberación, se puede liberar dicha liberación prolongada de un compuesto de calcio, tal como citrato de calcio. Entre las ventajas de la presente invención se incluyen el aumento de la complacencia del paciente, una mayor cantidad de absorción de calcio con una dosis más baja requerida por forma de dosificación y la reducción de la toxicidad.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer una composición farmacéutica administrable por vía oral, que es un comprimido en capas, que comprende: una primera porción que comprende un carbonato de calcio y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que la primera porción está formulada para liberación inmediata, y una segunda porción que comprende citrato de calcio como el único compuesto de calcio y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que la segunda porción se formula para la liberación prolongada.

La presente invención también da a conocer procedimientos para la fabricación de una composición farmacéutica administrable por vía oral, que es un comprimido en capas, que comprende: formar una primera porción que comprende carbonato de calcio y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en la que la primera porción está formulada para la liberación inmediata, y aplica a la misma una segunda porción que comprende citrato de calcio y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en el que la segunda porción está formulada para la liberación prolongada.

La presente invención también da a conocer procedimientos para prevenir, tratar o reducir los síntomas asociados con una afección, que comprende administrar a un individuo en necesidad de la misma una composición administrable por vía oral que comprende: una primera porción que comprende un carbonato de calcio y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en la que la primera porción está formulada para la liberación inmediata, y una segunda porción que comprende citrato de calcio y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en la que la primera porción y la segunda porción forman un comprimido en capas y en la que la segunda porción está formulada para la liberación prolongada.

El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier materia que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se da a conocer únicamente con fines informativos.

Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para utilizar en un tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra el perfil de concentración plasmática promedio con el tiempo (gráfico normalizado a la dosis) en relación con el experimento descrito en el ejemplo 3.

La figura 2 muestra el perfil de concentración plasmática logarítmica promedio con el tiempo (gráfico normalizado a la dosis) en relación con el experimento descrito en el ejemplo 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer una composición farmacéutica administrable por vía oral que comprende: una primera porción que comprende carbonato de calcio y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la primera porción está formulada para la liberación inmediata, y una segunda porción que comprende citrato de calcio como el único compuesto de calcio y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la segunda porción está formulada para la liberación prolongada. La composición comprende un comprimido en capas.

En algunas realizaciones, la primera porción contiene exactamente un compuesto de calcio, de manera preferente, carbonato de calcio. En algunas realizaciones, la primera porción contiene exactamente dos compuestos de calcio, de manera preferente, carbonato de calcio y citrato de calcio. La segunda porción contiene exactamente un compuesto de calcio: el citrato de calcio. En algunas realizaciones, la cantidad total del compuesto o compuestos de calcio reivindicados en la composición administrable por vía oral es aproximadamente de 50 mg a 2.500 mg, de manera preferente, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2.000 mg, de manera más preferente, de

aproximadamente 500 mg a 1.750 mg, de manera incluso más preferente, de aproximadamente 750 mg a 1.500 mg y, de la manera más preferente, aproximadamente de 1.000 mg a 1.250 mg. En algunas realizaciones, la cantidad total de calcio elemental en la composición administrable por vía oral es aproximadamente de 25 mg a 1.000 mg, de manera preferente, aproximadamente de 50 mg a 750 mg, de manera más preferente, de aproximadamente 100 mg a 500 mg y, de la manera más preferente, aproximadamente de 200 mg a 300 mg.

En algunas realizaciones, la primera porción comprende aproximadamente de 100 mg a 1.000 mg, de manera preferente, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, de manera más preferente, aproximadamente de 400 mg a 600 mg de compuesto de calcio. En algunas realizaciones, la primera porción comprende aproximadamente de 100 mg a 500 mg, de manera preferente, aproximadamente de 200 mg a 300 mg y, de la manera más preferente, aproximadamente 250 mg de citrato de calcio, y comprende, además, aproximadamente de 100 mg a 500 mg, de manera preferente, aproximadamente de 200 mg a 300 mg y, de la manera más preferente, aproximadamente 250 mg de carbonato de calcio.

En algunas realizaciones, la segunda porción comprende de 100 mg a 2.000 mg, de manera preferente, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.500 mg, de manera más preferente, aproximadamente de 500 mg a 100 mg y, de la manera más preferente, de aproximadamente 700 mg a 800 mg de citrato de calcio como el único compuesto de calcio. En algunas realizaciones, la segunda porción comprende de 100 mg a 2.000 mg, de manera preferente, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.500 mg, de manera más preferente, aproximadamente de 500 mg a 1.000 mg, de manera incluso más preferente, aproximadamente de 700 mg a 800 mg y, de la manera más preferente, aproximadamente 750 mg de citrato de calcio.

En algunas realizaciones, la segunda porción puede comprender aproximadamente del 25 % al 90 %, de manera preferente, aproximadamente del 50 % al 75 %, de la cantidad total del compuesto o compuestos de calcio en la composición.

El término "porción" se refiere a una sección o parte de la composición administrable por vía oral. La primera porción y la segunda porción de la composición administrable por vía oral, en general, se refieren a secciones o partes separadas de la composición. En algunas realizaciones, parte o la totalidad de la primera porción puede estar en contacto físico directo con parte o la totalidad de la segunda porción. Una parte está en "contacto físico directo" con otra parte cuando las partes están directamente adyacentes entre sí en la composición farmacéutica sin una porción intermedia. En algunas realizaciones, la primera porción y la segunda porción no están en contacto físico directo entre sí, y ninguna parte de la primera porción está en contacto físico directo con la segunda porción en la composición farmacéutica. Por ejemplo, una porción adicional, tal como una o más capas intermedias, puede estar presente entre la primera porción y la segunda porción.

En algunas realizaciones en las que la primera porción está en contacto físico directo con la segunda porción, sustancialmente toda o la totalidad del área superficial completa de la segunda porción puede estar en contacto con la primera porción, tal como cuando la segunda porción comprende una capa interior o núcleo que está rodeado de manera sustancial o completa por la primera porción (por ejemplo, una capa o recubrimiento), o cuando hay múltiples secciones de la segunda porción que se distribuyen dentro de la primera porción. En algunas realizaciones, sólo una parte del área superficial (menos que el área superficie completa) de la primera porción y la segunda porción está en contacto entre sí en la composición. En algunas realizaciones, aproximadamente del 10 % al 90 %, de manera preferente, aproximadamente del 25 % al 75 %, de manera más preferente, aproximadamente del 35 % al 65 % y, de la manera más preferente, aproximadamente del 40 % al 60 % del área superficial de la primera porción está en contacto físico con la segunda porción en la composición farmacéutica.

La primera porción y la segunda porción son cada una capas, y la primera porción y la segunda porción pueden formar juntas un comprimido en capas, tal como una comprimido en bicapa. En algunas realizaciones en las que la primera porción y la segunda porción forman un comprimido en bicapa, sólo una parte del área superficial de cada una de las dos capas puede estar en contacto físico directo entre sí en el comprimido. Por ejemplo, la primera porción y la segunda porción pueden formar una disposición de cara a cara, en la que menos del área superficial completa (por ejemplo, una cara) de la capa de la primera porción está en contacto físico con una cara de la capa de la segunda porción en la composición.

En algunas realizaciones en las que la composición farmacéutica comprende porciones adicionales, tales como capas, la composición farmacéutica puede comprender un comprimido con múltiples capas. En algunas realizaciones en las que la composición comprende un comprimido con múltiples capas, pueden estar presentes una o más capas adicionales entre la primera capa de la primera porción y la capa de la segunda porción como capas intermedias, y/o fuera de la capa de la primera porción y la capa de la segunda porción.

En algunas realizaciones, la composición puede comprender un núcleo de primera porción rodeada de forma total o parcial por una capa de segunda porción. En algunas realizaciones, una de las porciones puede estar presente dentro de la otra porción. Por ejemplo, la composición puede comprender una única primera porción y múltiples segundas porciones, en la que las múltiples segundas porciones son áreas discretas que están distribuidas dentro de la primera porción.

El término "liberación inmediata" se utiliza para hacer referencia a una composición que se formula para liberar aproximadamente el 80 % o más de un ingrediente activo después de 4 horas, de manera más preferente, después de 2 horas y, de la manera más preferente, después de 1 hora.

El término "liberación prolongada" se utiliza para hacer referencia a una composición que se formula para proporcionar la liberación retardada y/o gradual de un ingrediente activo después de y/o durante un período prolongado de tiempo, de manera preferente, durante 2 a 48 horas, de manera más preferente, durante 4 a 36 horas y, de la manera más preferente, durante 6 a 24 horas. El término "liberación prolongada" incluye a liberación controlada y la liberación retardada. Una segunda porción, que se formula para la liberación prolongada, puede conseguirse de varias maneras, por ejemplo, mediante la incorporación del compuesto de calcio en una sustancia que el cuerpo disuelve lentamente, de manera que el ingrediente activo se libera de forma lenta y gradual de la sustancia, mediante la incorporación del compuesto de calcio en una sustancia que permite que el compuesto de calcio se difunda lentamente, o mediante la liberación del compuesto de calcio en uno o más bolos (es decir, ráfagas) separados por un retraso. En algunas realizaciones de la presente invención, en la segunda porción, de manera preferente <25 %, de manera más preferente, <20 % de la cantidad total del compuesto o compuestos de calcio se libera en la primera hora; de manera preferente, el 15-50 %, de manera más preferente, el 20-45 % de la cantidad total del compuesto o compuestos de calcio se libera en las primeras dos (2) horas; de manera preferente, el 40-80 %, de manera más preferente, el 45-75 % de la cantidad total del compuesto o compuestos de calcio se libera en las primeras cuatro (4) horas; y, de manera preferente, >75 %, de manera más preferente, >80 % de la cantidad total de compuesto o compuestos de calcio se libera después de ocho (8) horas. En algunas realizaciones de la presente invención, en la segunda porción, de manera preferente, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 % del fármaco se libera después de 1 hora, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 75 % del fármaco se libera después de 8 horas y no menos de aproximadamente el 80 % se libera después de 18 horas. En algunas realizaciones alternativas de la presente invención que contienen una porción de liberación prolongada, de manera preferente, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % del fármaco se libera después de 2 horas, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 % del fármaco se libera después de 8 horas y, como mínimo, aproximadamente el 80 % del fármaco se libera después de 22 horas.

En algunas realizaciones, la segunda porción de la composición puede comprender uno o más polímeros que permiten la liberación prolongada del citrato de calcio como el único compuesto de calcio. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros comprenden polímeros hidrófilos. Entre los polímeros hidrófilos útiles en la presente invención se incluyen, pero sin limitación a los mismos: óxidos de polialquileño, en particular, poli(óxido de etileno), polietilenglicol y copolímeros de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno); derivados de celulosa, tales como éteres de celulosa, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, por ejemplo metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa; carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa y sus sales de metales alcalinos; polímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros y ésteres de los mismos, de manera preferente, formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo y copolímeros de los mismos, entre sí o con especies de acrilato adicionales, tales como acrilato de aminoetilo; copolímeros de anhídrido maleico; ácido polimaleico; poli(acrilamidas), tales como poliacrilamida *per se*, poli(metacrilamida), poli(dimetilacrilamida) y poli(N-isopropil-acrilamida); poli(alcohol olefínico), tal como poli(alcohol de vinilo); poli(N-vinil lactamas), tales como poli(vinilpirrolidona), poli(N-vinil caprolactama) y copolímeros de los mismos; polioles, tales como glicerol, poliglicerol (en particular, poliglicerol altamente ramificado), propilenglicol y trimetilenglicol sustituido con uno o más óxidos de polialquileño, por ejemplo, glicerol monopolioxietilado, dipolioxietilado y tripolioxietilado, propilenglicol monopolioxietilado y dipolioxietilado, y trimetilenglicol monopolioxietilado y dipolioxietilado; sorbitol polioxietilado y glucosa polioxietilada; polioxazolin, que incluyen poli(metiloxazolina) y poli(etiloxazolina); polivinilaminas; acetatos de polivinilo, que incluyen acetato de polivinilo *per se*, así como copolímeros de etileno-acetato de vinilo, acetato ftalato de polivinilo, y similares; poliiminas, tales como polietilenimina; almidón y polímeros a base de almidón; hidrogeles de poliuretano; quitosano; gomas de polisacáridos; zeína; y goma laca, goma laca amoniaca, goma laca-alcohol de acetilo y estearato de n-butilo con goma laca. En algunas realizaciones, el polímero hidrófilo comprende un polímero de ácido acrílico reticulado con éteres alílicos de pentaeritritol, que se comercializa con el nombre comercial CARBOPOL® 71G NF.

La composición administrable por vía oral puede contener también opcionalmente un recubrimiento de liberación sostenida o prolongada y/o entérico. Entre los ejemplos de dichos materiales se incluyen acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímero de ácido metacrílico:éster acrílico, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, goma laca, acetato trimelitato de celulosa y mezclas de los mismos. La capa de difusión también puede contener polímeros solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol que tiene un peso molecular de 1.700 a 20.000 y alcohol de polivinilo y monómeros para los mismos y mezclas de los mismos. La utilización de materiales de recubrimiento sostenidos, prolongados y entéricos es conocida, en general, en las técnicas farmacéuticas, y como entendería un experto en la materia, se puede utilizar cualquier material de recubrimiento sostenido, prolongado y entérico adecuado o agentes similares conjuntamente con la presente invención y realizaciones de la misma.

La composición administrable por vía oral que se reivindica también puede comprender uno o más de otros componentes. Entre los ejemplos de otros componentes se incluyen excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero sin limitación a los mismos, los siguientes: plastificantes, antiadhesivos, cargas/diluyentes/aglutinantes, disgregantes, agentes de deslizamiento y lubricantes, surfactantes, colorantes, agentes aromatizantes, agentes de ajuste del pH, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes resistentes a los disolventes y agentes tampón. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams y Wilkins, Baltimore, MD (1995), incorporado en el presente documento por referencia.

Entre los ejemplos de plastificantes se incluyen, pero sin limitación a los mismos, triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de oliva, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, glicerina, sorbitol, polietilenglicol y polipropilenglicol.

Entre los ejemplos de antiadhesivos se incluyen, pero sin limitación a los mismos, estearatos metálicos, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, AEROSIL® 200 y talco. Los expertos en la materia entenderán la necesidad y aplicabilidad de dichos otros componentes para superar los problemas de fabricación, tiempo de conservación o perfil de liberación.

Entre los ejemplos de cargas/diluyentes/aglutinantes se incluyen, pero sin limitación a los mismos, sacarosa, sorbitol, manitol, varios grados de lactosa, diversos grados de celulosa microcristalina, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados, fosfato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, gelatina, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa de sodio.

Entre los ejemplos de disgregantes se incluyen, pero sin limitación a los mismos, derivados de celulosa, que incluyen celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, ácido alginico, polivinilpirrolidona insoluble y carboximetil almidón sódico.

Se pueden incorporar ejemplos de agentes de deslizamiento y lubricantes, tales como ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos con temperaturas de fusión elevadas, sílice coloidal, estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles y sulfatos de alquilo.

Entre los ejemplos de surfactantes se incluyen, pero sin limitación a los mismos, surfactantes no iónicos (tales como diversos grados de polisorbato); surfactantes aniónicos (tales como docusato de sodio y lauril sulfato de sodio) y surfactantes catiónicos (tales como cloruro de benzalconio). Un ejemplo de un surfactante anfótero es 1,2-diacil-L-fosfatidilcolina.

Entre otros excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados se pueden incluir colorantes, agentes aromatizantes, agentes de ajuste del pH, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes resistentes a los disolventes y agentes tampón.

En algunas realizaciones, la composición administrable por vía oral libera aproximadamente el 10 % o más, de manera más preferente, aproximadamente el 25 % o más y, de la manera más preferente, aproximadamente el 50 % o más de la cantidad total del compuesto o compuestos de calcio que se reivindican al duodeno.

La presente divulgación también da a conocer procedimientos de fabricación de una composición administrable por vía oral que comprende: formar una primera porción que comprende un carbonato de calcio y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en la que la primera porción está formulada para la liberación inmediata, y aplicar a la misma una segunda porción que comprende citrato de calcio como único compuesto de calcio y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en la que la segunda porción está formulada para la liberación prolongada. La primera porción y la segunda porción pueden formarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. En realizaciones en las que la composición comprende una forma de dosificación de comprimido, el comprimido puede formarse mediante cualquier procedimiento, tal como los descritos en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, tercera edición, Informa Healthcare, Nueva York, NY (2010). Cuando la primera porción y la segunda porción forman juntas un comprimido en capas, tal como un comprimido en bicapa o con múltiples capas, las capas pueden estar en forma de polvo, y las capas pueden comprimirse conjuntamente utilizando una prensa para comprimidos.

La presente divulgación también da a conocer procedimientos para tratar o reducir los síntomas asociados con una afección médica, que comprenden administrar a un individuo en necesidad de la misma una composición administrable por vía oral que comprende: una primera porción que comprende un compuesto de calcio y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en la que la primera porción está formulada para la liberación inmediata, y una segunda porción que comprende el mismo y/o un compuesto de calcio diferente y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en la que la segunda porción está formulada para la liberación prolongada. En algunas realizaciones, la afección médica es una enfermedad, trastorno, padecimiento, estado patológico, síndrome o morbilidad que se mejoraría, aliviaría, trataría, curaría o mejoraría mediante la administración de calcio. Entre los ejemplos de afecciones médicas se incluyen, pero sin limitación a las mismas, la deficiencia de

calcio (hipocalcemia) y trastornos asociados con la deficiencia de calcio, tales como osteoporosis, osteopenia y raquitismo. Entre los ejemplos de afecciones médicas también se incluyen trastornos que se podrían prevenir o aliviar con la administración de calcio, que incluyen, pero sin limitación a los mismos, cáncer (tal como el cáncer colorrectal), diabetes, obesidad y presión sanguínea elevada.

En algunas realizaciones, los procedimientos dan a conocer un tratamiento eficaz o la reducción de los síntomas asociados con una afección médica, a la vez que se disminuye la incidencia de los efectos secundarios gástricos que se encuentran habitualmente con la administración de suplementos de calcio. Esto puede dar lugar a la mejora de la complacencia del paciente.

En algunas realizaciones, la composición administrable por vía oral de la presente invención puede administrarse a una frecuencia de entre 1 a 5 veces al día, de manera preferente, de 1 a 3 veces al día, de manera más preferente, 1 o 2 veces al día. La composición administrable por vía oral puede administrarse con o sin alimentos. En algunas realizaciones preferentes, la composición administrable por vía oral se administra con alimentos, o en 3 horas, de manera preferente, en 2 horas, de manera más preferente, en 1 hora y, de manera más preferente, en 30 minutos antes o después de la administración de los alimentos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

El siguiente es un ejemplo de una formulación de comprimido de la presente invención que comprende aproximadamente 250 mg de calcio elemental. La formulación es un comprimido en bicapa.

FORMULACIÓN 1	
Ingrediente	mg/comprimido
Primera porción	
Citrato de calcio	250,0
Methocel K100M	25,0
Celulosa microcristalina PH101	25,0
Carbonato de calcio	250,0
Estearato de magnesio	5,0
<i>Peso total de la primera porción</i>	555,0
Segunda porción	
Citrato de calcio	750,0
Celulosa microcristalina	50,0
Methocel K100M	25,0
Óxido de polietileno WSR 303	25,0
Carbómero 71G	25,0
Estearato de magnesio	10,0
<i>Peso total de la segunda porción</i>	885,0

La formulación del ejemplo 1 se puede fabricar mediante el siguiente proceso:

Formulación de la primera porción

1. Se granulan carbonato de calcio, citrato de calcio, celulosa microcristalina y Methocel K100M utilizando agua para densificar los materiales. Se muelen en húmedo y se secan hasta una pérdida por desecación (LOD) de NMT del 2 %.

2. Se muele el material seco utilizando un equipo de molienda, tamaño de tamizado y velocidad de molienda adecuados (por ejemplo, granulador oscilante de malla 20).

3. Se lubrican los gránulos molidos mediante la mezcla de los gránulos con estearato de magnesio durante 5 minutos (se pasa estearato de magnesio a través de la malla 40 antes de añadirlo a los gránulos).

Formulación de la segunda porción

1. Se granulan citrato de calcio, celulosa microcristalina, Methocel K100M y óxido de polietileno utilizando agua

para densificar los materiales. Se muelen en húmedo y se secan hasta una pérdida por desecación (LOD) de NMT del 2 %.

2. Se muele el material secado utilizando un equipo de molienda, tamaño de tamizado y velocidad del molino adecuados (por ejemplo, granulador oscilante de malla 20)

3. Se añade el carbómero a los gránulos secos y se mezclan durante aproximadamente 15 minutos.

4. Se pasa el estearato de magnesio a través de malla 40. Se mezclan los gránulos secos con el estearato de magnesio durante aproximadamente 5 minutos.

Formulación de comprimido en bicapa

Se comprimen la primera porción y segunda porción mediante una prensa de comprimidos en bicapa al peso y la dureza respectivos de 10KP.

EJEMPLO 2

Se realizaron los siguientes experimentos:

Ingrediente	Experimento 1 (Formulación 2)	Experimento 2 (Formulación 3)	Experimento 3 (Formulación 4)
Celulosa microcristalina PH101	25,0	25,0	25,0
Carbonato de calcio	400,0	250,0	250,0
PVP K-30	10,0	10,0	10,0
Estearato de magnesio	5,0	5,0	5,0
Parte A total	440,0	290,0	290,0
Citrato de calcio	500,0	1.000,0	1.000,0
Celulosa microcristalina	25,0	0,0	50,0
Methocel K100M	25,0	0,0	50,0
Óxido de polietileno WSR 303	25,0	100,0	50,0
Carbómero 71G	25,0	0,0	50,0
Citrato de calcio	0,0	500,0	0,0
Estearato de magnesio	5,0	10,0	10,0
Parte B total	605,0	1.610,0	1.210,0
Peso total del comprimido en bicapa	1.045,0	1.900,0	1.500,0

Procedimiento:

Formulaciones 2, 3 y 4:

Parte A

· Se granulan carbonato de calcio y MCC utilizando una solución de PVP K-30 para densificar los materiales. Se muelen en húmedo y se secan hasta una LOD de NMT del 2 %.

· Se muele el material seco utilizando un equipo de molienda y tamaño de tamizado y velocidad de molienda adecuados (granulador oscilante de malla 20).

· Se lubrican los gránulos molidos mediante mezcla de los gránulos con estearato de magnesio durante 5 minutos (se pasa estearato de magnesio a través de la malla 40 antes de añadirlo a los gránulos).

Formulación 3-

Parte B

· Se granulan citrato de calcio (1.000 mg) y PEO utilizando agua para densificar los materiales. Se muelen en húmedo y se secan hasta una LOD de NMT del 2 %.

· Se muele el material seco utilizando un equipo de molienda y tamaño de tamizado y velocidad de molienda adecuados (granulador oscilante de malla 20).

- Se añade carbómero en los gránulos secos y se mezclan durante 15 minutos
- Se tamizan el citrato de calcio (500 mg) y el estearato de magnesio a través de malla 40 y se añaden en el mezclador que contenía gránulos molidos de la etapa anterior y se mezclan durante 5 minutos (se pasa estearato de magnesio a través de la malla 40 antes de añadirlo a los gránulos)

5 · Se comprimen la parte A y la parte B utilizando una prensa de comprimidos en bicapa al peso y la dureza respectivos de 10KP (7-15 kp)

Formulaciones 2 y 4 –

10 Parte B

- Se granulan citrato de calcio, MCC, Methocel K100M y PEO utilizando agua para densificar los materiales. Se muelen en húmedo y se secan hasta una LOD de NMT del 2 %.

15 · Se muele el material seco utilizando un equipo de molienda y tamaño de tamizado y velocidad de molienda adecuados (granulador oscilante de malla 20).

- Se añade carbómero en los gránulos secos y se mezclan durante 15 minutos

- Se tamizan el estearato de magnesio a través de malla 40 y se añaden en el mezclador que contenía gránulos molidos de la etapa anterior y se mezclan durante 5 minutos

20 · Se comprimen la parte A y la parte B utilizando una prensa de comprimidos en bicapa al peso y la dureza de 10KP (7-15 kp) respectivos

Las formulaciones de las formulaciones 2, 3 y 4 (experimentos 1, 2 y 3, respectivamente) se ensayaron contra un producto de liberación sostenida comercializado, formulación de liberación prolongada de calcio + vitamina D CITRACAL® ("SR comercializado") y una formulación de carbonato de calcio (matriz única) de liberación inmediata ("IR comercializado"). La siguiente tabla muestra el porcentaje liberado:

25

TABLA 1

Tiempo en horas	SR comercializado	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	IR comercializado
0	0	0	0	0	0
1	19	56	32	37	79
2	27	72	49	42	92
3	35	93	74	52	102
4	43	95	87	56	103
6	56	96	97	70	
8	68	97	98	81	
10	79	97	98	90	
12	102	99	100	94	

EJEMPLO 3

30

A continuación, se describe un estudio realizado para determinar diversos parámetros farmacocinéticos después de la administración de una formulación de la presente invención y una formulación comparativa, disponible en el mercado, en individuos humanos adultos sanos en condiciones de ayuno.

35 Se apuntaron al estudio un total de 18 individuos humanos adultos sanos. El estudio tuvo un diseño cruzado de etiqueta abierta, aleatorio, de dos periodos, dos tratamientos, dos secuencias, dos vías. Los individuos fueron asignados aleatoriamente para recibir el producto de ensayo (formulación 4 en el ejemplo 2, que es un comprimido de liberación prolongada que contiene 300 mg de calcio elemental) y el producto de referencia (comprimidos

40 SHELCAL 250, comercializado por Elder Pharmaceuticals Pvt. Ltd., que es un comprimido de liberación inmediata que contiene 250 mg de carbonato de calcio). Los individuos recibieron una dosis oral única del producto de ensayo o del producto de referencia con 240 ml de agua en cada periodo de estudio, con un período de lavado de 7 días entre cada periodo de estudio. Las muestras de plasma se obtuvieron de los individuos antes del estudio y a t = 0,25

horas, 0,50 horas, 0,75 horas, 1,0 horas, 1,5 horas, 2,0 horas, 2,5 horas, 3,0 horas, 3,50 horas, 4,00 horas, 4,50 horas, 5,00 horas, 6,00 horas, 8,00 horas, 10,00 h, 12,00 h, 16,00 horas y 24,00 horas después de la dosis. Las

muestras se analizaron y se midieron las concentraciones plasmáticas de calcio. Se realizó el análisis de varianza (ANOVA) ($\alpha=0,05$) en los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente de C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} . La

45 tabla 2 muestra los resultados normalizados a las dosis. La figura 1 muestra el perfil de concentración media en plasma con el tiempo (gráfico normalizado a la dosis) y la figura 2 muestra el perfil de concentración media en plasma logarítmica con el tiempo (gráfico normalizado a la dosis).

50

TABLA 2

Calcio	PRODUCTO DE ENSAYO (A)	PRODUCTO DE REFERENCIA (B)	% Proporción (A/B * 100)
C _{max} promedio (µg/ml)	11,50	10,99	106,62
AUC _{0-t} (µg·h/ml)	124,56	85,56	240,99
AUC _{0-inf} (µg·h/ml)	170,90	124,17	266,01

El estudio muestra que el producto de ensayo demostró una mayor C_{max}, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} en comparación con el producto de referencia. La AUC fue significativamente mayor después de la administración del producto de ensayo en comparación con el producto de referencia. Esta observación indica que la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal es mayor con el producto de ensayo.

5

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica administrable por vía oral que comprende:

- (i) una primera porción que comprende carbonato de calcio y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la primera porción está formulada para la liberación inmediata, y
- (ii) una segunda porción que comprende citrato de calcio como el único compuesto de calcio y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la segunda porción está formulada para la liberación prolongada, y

en la que la primera porción y la segunda porción forman un comprimido en capas.

2. Composición farmacéutica administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que la primera porción está en contacto físico directo con la segunda porción.

3. Composición farmacéutica administrable por vía oral, según la reivindicación 2, en la que aproximadamente del 25 % al 75 % del área superficial de la primera porción está en contacto físico directo con la segunda porción.

4. Composición farmacéutica administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que la primera porción no está en contacto físico directo con la segunda porción.

5. Composición farmacéutica administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que el comprimido en capas es un comprimido en bicapa.

6. Composición farmacéutica administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que la primera porción comprende, además, citrato de calcio.

7. Composición farmacéutica administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que la segunda porción comprende aproximadamente del 25 % al 90 % de la cantidad total del compuesto o compuestos de calcio en la composición.

8. Composición administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que la segunda porción comprende aproximadamente del 50 % al 75 % de la cantidad total del compuesto o compuestos de calcio en la composición.

9. Composición administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que la primera porción comprende aproximadamente de 400 mg a 600 mg de compuesto de calcio.

10. Composición administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que la primera porción comprende aproximadamente de 200 mg a 300 mg de citrato de calcio y aproximadamente de 200 mg a 300 mg de carbonato de calcio.

11. Composición administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que la segunda porción comprende aproximadamente de 700 mg a 800 mg de compuesto de calcio.

12. Composición administrable por vía oral, según la reivindicación 1, en la que la primera porción comprende aproximadamente 250 mg de carbonato de calcio y aproximadamente 350 mg de citrato de calcio, y la segunda porción comprende aproximadamente 750 mg de citrato de calcio.

13. Composición farmacéutica administrable por vía oral, según las reivindicaciones 1 a 12, para utilizar como un medicamento.

14. Composición farmacéutica para la utilización, según la reivindicación 13, para tratar o reducir los síntomas asociados con una afección médica que se selecciona del grupo que comprende: deficiencia de calcio, osteoporosis y osteopenia.

Perfil de la concentración plasmática promedio ($\mu\text{g/ml}$) con el tiempo de comprimidos de 1.500 mg de carbonato de calcio y citrato de calcio (300 mg de calcio elemental total) en condiciones de ayuno con corrección de la línea base (normalizada a la dosis)

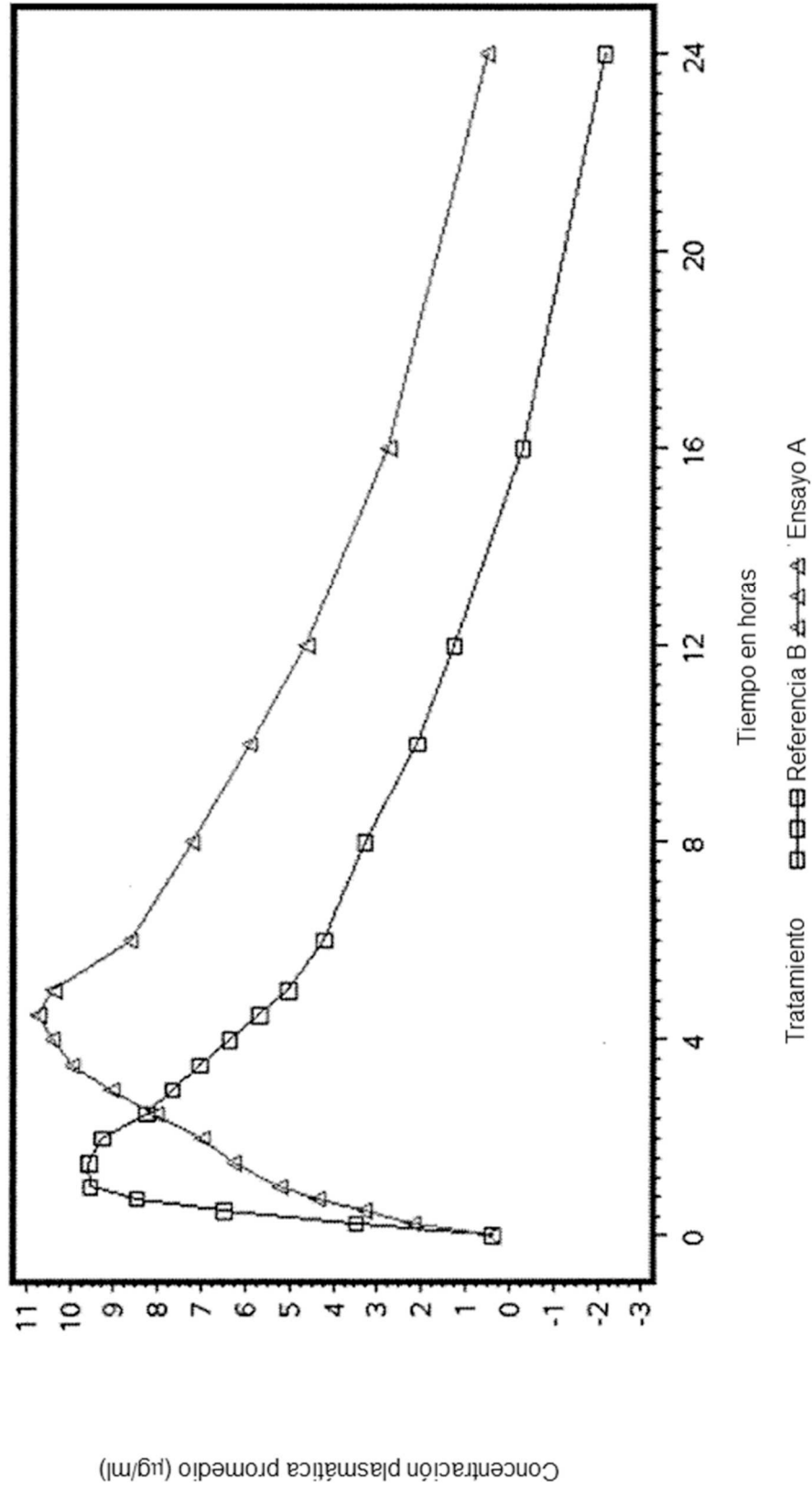
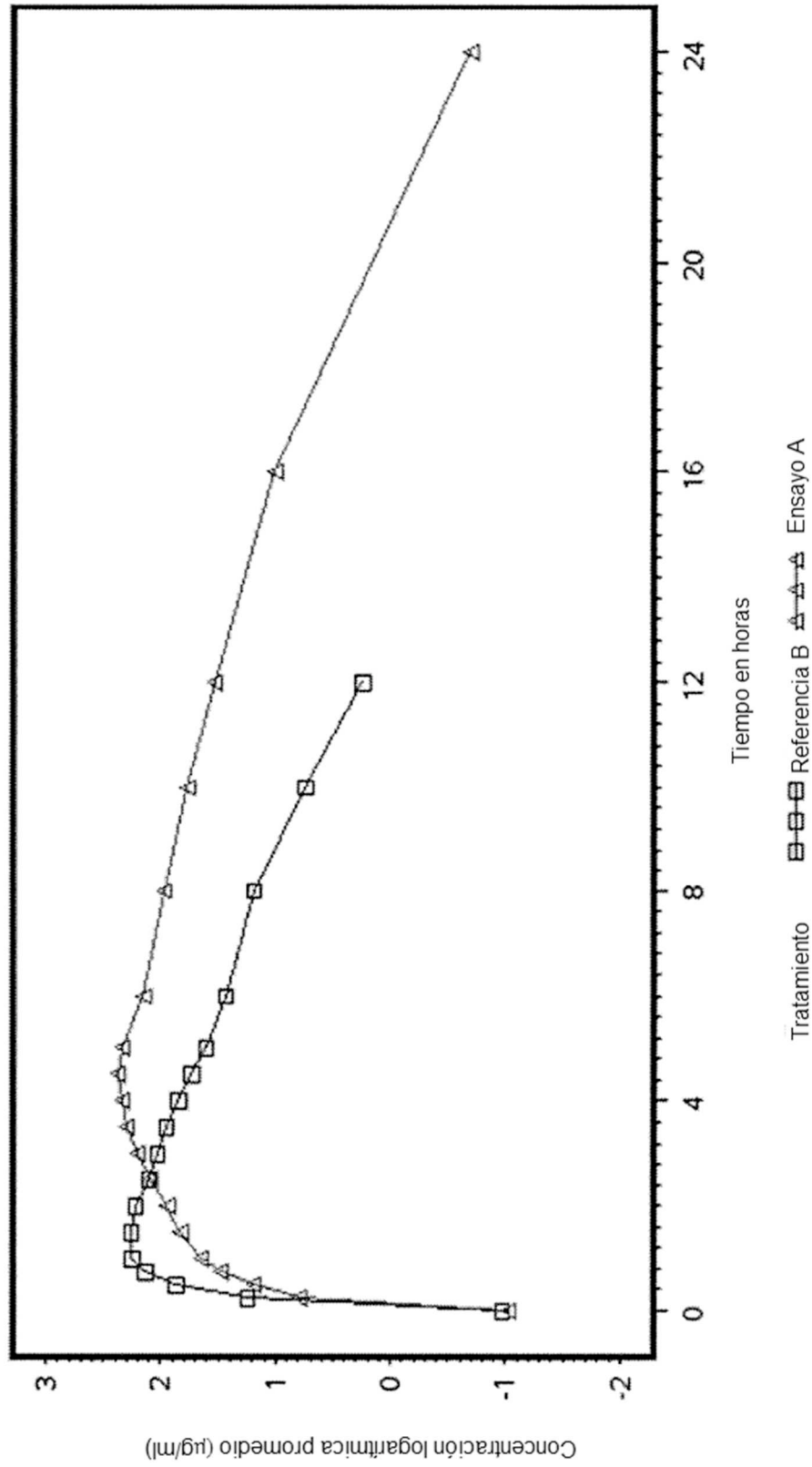


FIG. 1

Perfil de la concentración plasmática logarítmica promedio ($\mu\text{g/ml}$) con el tiempo de comprimidos de carbonato de calcio y citrato de calcio de 1.500 mg (300 mg de calcio elemental total) en condiciones de ayuno con corrección de la línea base (normalizada a la dosis)

**FIG. 2**

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

Documentos de patentes citados en la descripción

10

- WO 2012134590 A

Literatura no patente citada en la descripción

- **REMINGTON.** The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams and Wilkins, 1995
- Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Informa Healthcare, 2010