



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PC +

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

AGIK 9/11

21. EXPEDIENTE No.

06-128784

54. TÍTULO PARTICULADO QUE COMPRENDE UN
COMUESTO QUE CONTIENE LAIEIO Y UN ALCOHOL
DE AZUCAR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE NYCOMED PHARMA AS

DOMICILIO NORUEGA

74. APODERADO JESUS ABELARDO CARDENASA

22. BOGOTÁ, D. C., 22-72-06

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128784- -00000-0000
Feb: 2005-12-22 15 52 03 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYB
EVE 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios 187

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.		
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.		
(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: NYCOMED PHARMA AS Dirección: Drammensveien 852 NO-1385 Nacionalidad o Domicilio: Asker Lugar de Constitución: Noruega Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número:
(3) REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JESUS ABELARDO CARDENAS A. Dirección: Carrera 7 No. 74-56 Oficina 804 Teléfono: 3131713; 3131652, 3132414 Fax 3131713 E-mail: cardenaslaw@etb.net.co	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual No. <u>19.427.257</u> TP <u>38.319</u>
(4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre (1): MATHIESEN Jacob Dirección: Rorholmsgade 23 DK-9500 Hobro Nombre (2): NIELSEN Carsten Martini Dirección: Vandtårnsvej 20 DK-2860 Soborg, Nombre (3): OLSEN Peder Mohr Dirección: Lindevej 5 DK-4970 Kirke Hyllinge, Nombre (4): BERTELSEN, Poul Egon Dirección: Joensuuvej 120 Himmelev DK-4000 Roskilde, Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca	
(5) PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK2005/000338</u> Fecha <u>24-05-2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO2005/115342</u> Fecha <u>08-12-2005</u>		
(6) Título (54) <u>PARTICULADO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO QUE CONTIENE CALCIO Y UN ALCOHOL DE AZUCAR</u>		
(7) Clasificación Internacional (51)		

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DK	24-05-2004	PA 2004 00813

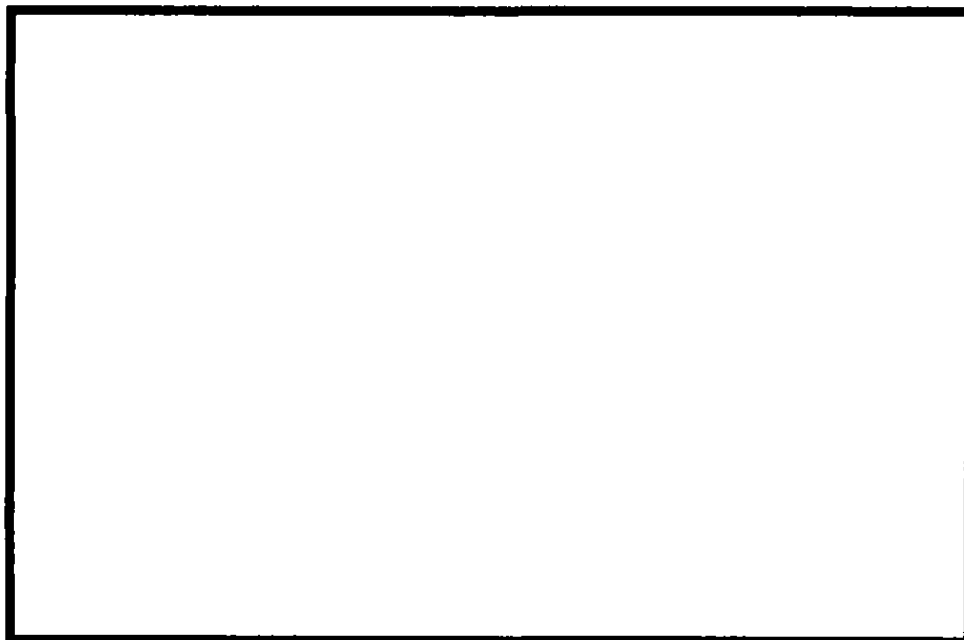
(9) Comprobante de pago No: 06-98.568 Fecha 22-12-2006

(10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuan el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso necesario.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación internacional A1 con traducción, extracto para su publicación en medio magnético, tarjeta archivo temático

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO

FIRMA:

C.C. 19/427.257 Bogotá

T.P. 38.319

C & R

COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128784-00000-0000
Fec 2006-12-22 15 52 05 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 379 FASERACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 187

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 98,568
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y RODRIGUEZ ABOG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31587981	22/12/2006	465,300.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) P11300 PC

Box No. I TITLE OF INVENTION

Agglomeration of a calcium-containing compound by roller compaction

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation)
The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
DENMARK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

DK

State (that is, country) of residence

DK

This person is applicant
for the purposes of

☐ all designated
States

☒ all designated States except
the United States of America

☐ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation)
The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MATHIESEN, Jacob
Rørholmegade 23
DK-9500 Hobro
DENMARK

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is
marked, do not fill in below)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

DK

State (that is, country) of residence

DK

This person is applicant
for the purposes of

☐ all designated
States

☐ all designated States except
the United States of America

☒ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as

☒ agent

☐ common
representative

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation)
The address must include postal code and name of country)

ALBIHNS A/S
H. C. Andersens Boulevard 49
DK-1553 Copenhagen V
DENMARK

Telephone No

+45 33 97 00 70

Facsimile No.

+45 33 97 00 71

Teleprinter No

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below) NIELSEN, Carsten Martini Vandtårnsvej 20 DK-2860 Søborg DENMARK	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality DK	State (that is, country) of residence DK
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below) OLSEN, Peder Mohr Lindevej 5 DK-4970 Kirke Hyllinge DENMARK	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality DK	State (that is, country) of residence. DK
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below) BERTELSEN, Poul Erik Grøndals Parkvej 54 DK-2720 Vanløse DENMARK	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality. DK	State (that is, country) of residence DK
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below)	This person is ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet	

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4 9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed See the Notes to Box No V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is		
		national application country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application. receiving Office
item (1) 24/05/2004 (24 May 2004)	PA 2004 00813	DK		
item (2)				
item (3)				

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

- ☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4 10(b)(ii))

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen, the two-letter code may be used):

ISA / EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) 21/12/2004 Number SN 42835 DK Country (or regional Office) European Patent Office

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)

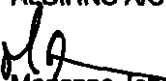
- | | | Number of
declarations |
|---|--|---------------------------|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | . |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | . |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | . |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | . |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | . |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains (a) on paper, the following number of sheets:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)	Number of items
request (including declaration sheets) 4	1 ☒ fee calculation sheet	1
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) 57	2 ☐ original separate power of attorney	
claims 10	3 ☐ original general power of attorney	
abstract 1	4 ☐ copy of general power of attorney, reference number, if any	
drawings : 25	5 ☐ statement explaining lack of signature	
Sub-total number of sheets 97	6 ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)	
sequence listing :	7 ☐ translation of international application into (language)	
tables related thereto	8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form, see (c) below)	9 ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)	
Total number of sheets : 97	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) .	
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	
(i) ☐ sequence listing	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	
(ii) ☐ tables related thereto	10 ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	
(i) ☐ sequence listing	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :	
(ii) ☐ tables related thereto	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the	11 ☐ other (specify)	
☐ sequence listing		
☐ tables related thereto.		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
Figure of the drawings which should accompany the abstract	Language of filing of the international application	English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

23 May 2005
ALBIHNS A/S

 Marianne Johansen
 European Patent Attorney

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2 Drawings. ☐ received ☐ not received
3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
4 Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
5 International Searching Authority (if two or more are competent) ISA /	6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau

AGGLOMERATION OF A CALCIUM-CONTAINING COMPOUND BY ROLLER COMPACTION

Field of the invention

5 The present invention relates to a particulate material and a solid dosage form notably tablets comprising a regularly shaped calcium-containing compound such as a calcium salt as a therapeutically and/or prophylactically active substance and a pharmaceutically acceptable sugar alcohol such as, e.g., sorbitol and/or Isomalt that has a micro structure as evidenced by SEM. The invention also relates to a process for
10 the preparation of the particulate material and solid dosage form. The process involves agglomeration of the calcium-containing compound and the pharmaceutically acceptable sugar alcohol by means of roller compaction. The particulate material obtained by roller compaction is suitable for use in the further processing of the particulate material into e.g. tablets such as chewing tablets.

15

The present invention is based on the findings that the result of an agglomeration process by which a calcium-containing compound is agglomerated depends on the particular shape of the calcium-containing compound and the micro structure of the material used as a binder in the agglomeration process.

20

Background

Calcium is essential for a number of key functions in the body, both as ionized calcium and a calcium complex (Campbell AK. Clin Sci 1987; 72:1-10). Cell behaviour and growth are regulated by calcium. In association with troponin, calcium controls muscle
25 contraction and relaxation (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207:259-86).

Calcium selected channels are a universal feature of the cell membrane and the electrical activity of nerve tissue and the discharge of neurosecretory granules are a function of the balance between intracellular and extra cellular calcium levels
30 (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984;779:201-16). The secretion of hormones and the activity of key enzymes and proteins are dependent on calcium. Finally calcium as a calcium phosphate complex confers rigidity and strength on the skeleton (Boskey AL. Springer, 1988:171-26). Because bone contains over 99% of the total body calcium, skeletal calcium also serves as the major long-term calcium reservoir.

35

Calcium salts such as, e.g., calcium carbonate is used as a source of calcium especially for patients suffering from or at risk of osteoporosis. Moreover, calcium carbonate is used as an acid-neutralizing agent in antacid tablets.

5 Furthermore, calcium may have anticancer actions within the colon. Several preliminary studies have shown high calcium diets or intake of calcium supplementation is associated with reduced colon rectal cancer. There is increasing evidence that calcium in combination with acetylsalicylic acid (ASA) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) reduce the risk the risk of colorectal
10 cancer.

Recent research studies suggest that calcium might relieve premenstrual syndrome (PMS). Some researchers believe that disruptions in calcium regulation are an underlying factor in the development of PMS symptoms. In one study, half the women
15 of a 466 person group of pre-menopausal women from across the U.S. were tracked for three menstrual cycles and were given 1200 mg of calcium supplements daily throughout the cycle. The final results showed that 48% of the women who took placebo had PMS related symptoms. Only 30% of those receiving calcium tablet did.

20 Calcium salts like e.g. calcium carbonate is used in tablets and due to the high dose of calcium required, such tablets are often in the form of chewable tablets. It is a challenge to formulate chewable tablets containing a calcium salt, which tablets have a pleasant taste and an acceptable mouthfeel without the characteristic dominating taste or feeling of chalk.

25 Furthermore, i) the high dose of calcium carbonate (normally 300-600 mg of elemental calcium twice daily, corresponding to 750 - 1500 mg of calcium carbonate twice daily), ii) the inherent poor properties of regular shaped calcium carbonate with respect to tableting properties like compressibility, which accordingly calls for the need of adding
30 one or more pharmaceutically acceptable excipients in order to obtain a suitable compressibility, and iii) the extremely bad taste or mouthfeel of a calcium salt itself especially with respect to chalkiness make it very difficult to prepare a tablet that has a suitable small size, which is conveniently small for a patient. Sufficient taste masking is another major challenge when formulating chewable tablets.

35

The present inventors have found an easy way for producing e.g. chewable tablets containing a physiologically tolerable calcium-containing compound by using a granulate comprising agglomerates of the calcium-containing compound. The granulate is obtained without use of any solvent (e.g. water), but involves the technique of roller compaction of the calcium-containing compound to form agglomerates having suitable properties for further processing into a solid dosage form such as, e.g., tablets.

EP 0 054 333 (Stauffer Chemical Company) describes a process of compacting fine particles of calcium phosphate by means of roller compacting to obtain a powder. The powder obtained has a larger bulk density than the starting material, which makes it suitable for use as an excipient in producing pharmaceutical tablets. In contrast to EP 0 054 333 the present invention does not employ roller compaction with the aim of increasing the bulk density of a pharmaceutically acceptable excipient, but as a novel method for agglomeration, i.e. for building up agglomerates of particles in order to increase the mean particle size to a size that is suitable for further processing of the material into e.g. tablets such as, e.g., chewable tablets that have an acceptable taste and/or mouthfeel.

Previously it has been described that the quality of the calcium-containing compound as well as the method for preparation of a pharmaceutical composition containing the calcium-containing compound are of great importance in order to obtain acceptable taste and mouthfeel of a chewable tablet (WO 00/28973). In contrast to WO 00/28973 the method according to the invention does not employ a step of binding the particles together by a wet granulation process, which means that the method according to the invention advantageously can be employed when it is desired to incorporate substances that are sensitive towards humidity. An example of such a substance is vitamin D that often is included together with a calcium salt in a pharmaceutically dosage form. The present invention provides a simple and cost-effective alternative method to obtain such a dosage form without the need of a step e.g. involving wet granulation.

Description of the invention

It has surprisingly been found that roller compaction of a calcium-containing compound together with a pharmaceutically acceptable sugar alcohol that has binding properties improves the properties for pharmaceutical use of the compacts obtained thereby.

As mentioned above, in the present context the process of roller compacting of a powder is applied as an alternative method to known granulation or agglomeration methods, i.e. wet granulation or – when tablets are prepared – direct compression using dry binders. The present inventors have found that the process of roller compacting is a very mild method that does not destroy the possibility of obtaining products that have an acceptable mouthfeel and at the same time are without a dominating chalk-like taste or feel. Normally, roller compaction is employed with the purpose of increasing the bulk density of a particular substance or composition e.g. in order to transform a bulky material to a less voluminous material that is easier to use in the manufacturing of pharmaceutical compositions. To the best of the present inventor's knowledge, roller compaction has not been employed as a gentle granulation process that maintains or do not destroy important properties of the material (i.e. the calcium-containing compound) so that an acceptable taste, mouthfeel etc. can be obtained.

With an aim of preparing a smaller tablet that still has acceptable taste and mouthfeel, the present inventors have found that the use pharmaceutically acceptable sugar alcohols as binding material in the agglomeration process is particularly suitable. However, in order to obtain suitable properties of a roller compacted composition containing a calcium-containing compound, two major factors are important, namely the properties of the calcium-containing compound itself and the choice of sugar alcohol used as a binder in the agglomeration process. To this end the present inventors have found that when a regularly shaped calcium-containing compound is used, which has very poor compressibility properties itself, then - in order to obtain an acceptable end result - it is very important that the sugar alcohol used has a micro structure, i.e. a structure that enables a certain deformation and sufficient distribution throughout the tablet during the roller compaction process in order to establish sufficient bonding between the individual calcium (and sugar alcohol) particles.

In the present context, the term "regularly shaped" in connection with a calcium-containing compound is intended to denote that the individual particles as evidenced by SEM have a rounded or smooth-like surface like e.g. the cubic-formed crystals shown in Figure 15 herein. The regular shape results in a relatively low specific surface area, that is below $1.5 \text{ m}^2/\text{g}$

10

5

In the present context, the term "micro structure" used in connection with sugar alcohols is intended to denote that a single crystal of the sugar alcohol is a polycrystal such as multiple crystals or fiber crystals comprising smaller units, i.e. the crystals have an identifiable substructure that is detectable by SEM (e.g. see Figure 16 herein). The micro structure enables a certain deformation and sufficient distribution throughout the tablet during the roller compaction process in order to establish sufficient bonding between the individual calcium (and sugar alcohol) particles. Furthermore, a sufficient compressibility is required, cf. the examples herein.

Moreover, in contrast to what is general knowledge within the field of pharmaceutical formulation, the present inventors have found that a sugar alcohol like sorbitol is not suitable for use in the standard quality generally recommended. This quality has a mean particle size of about 300 μm , but as demonstrated in the examples herein such a mean particle size is too large in order to enable a sufficient distribution of sorbitol particles around the particles of the calcium-containing compound resulting in tablets having unacceptable properties with respect to crushing strength. The particle size of e.g. sorbitol must be much smaller in order to obtain good and acceptable results with respect to crushing strength.

Accordingly, the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed according to the invention has a mean particle size of at the most about 150 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most about 100 μm , at the most about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60 μm , at the most about 50 μm , at the most about 40 μm , at the most about 30 μm , at the most about 20 μm or about 10 μm .

In specific embodiments, the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5 to about 150 μm such as, e.g., from about 5 to about 110 μm or from about 5 to about 80 μm .

30

Furthermore, it would have been expected that use of e.g. sorbitol in a much smaller particle size would lead to stability problems as it is known that sorbitol is hygroscopic and a smaller particle size increases the surface area and thereby the risk of adsorbing moisture e.g. from the surroundings. However, as demonstrated herein, tablets prepared using a granulate obtained by roller compaction of a composition containing the calcium-containing compound and e.g. sorbitol having a mean particle size well

35

below 300 μm are stable with respect to crushing strength, i.e. the crushing strength of the tablets when stored in open petri dishes at 25 °C and 60% RH changes at the most 50% such as, e.g. at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% during a time period that starts 5 days after manufacture and runs during the remaining storage period e.g. 1 month, 3 months etc. The crushing strengths of tablets of the invention should be in a range of from about 70 to about 140 N.

Such improved stability indicates that products obtained as described herein are suitable for so-called zone 3 or 4 countries (as defined in ICH Q1F), i.e. countries that have a relatively high average temperature and relative humidity.

In one aspect, the invention relates to a process for the preparation of a particulate material or a solid dosage form comprising one or more regularly shaped calcium-containing compound as an active substance and one or more pharmaceutically acceptable sugar alcohols having a micro structure, the process involving roller compaction of a composition containing the calcium-containing compound and the sugar alcohol. The invention also relates to the particulate material as such as well as to a solid dosage form based on the particulate material. The sugar alcohols employed have binding properties and - as in the case of sorbitol and Isomalt - preferably sweetening properties.

In order to achieve satisfactory results, the sugar alcohol (binder) must be present in the particulate material in a concentration of at least about 5% w/w such as, e.g., at least about 10% w/w, at least about 15% w/w or at least about 20% w/w.

Use of roller compaction as a means for agglomeration of a calcium-containing compounds to obtain a particulate material that is suitable for use in the preparation of e.g. chewable tablets having an acceptable taste and mouthfeel, has two critical parameters, namely the shape of the calcium carbonate crystals and the structure of the sugar alcohol crystal. Moreover, the pharmaceutically acceptable sugar alcohol (binder) is normally present in a minimum concentration of about 5% w/w or about 10% w/w.

Furthermore, it has been also been observed that when a calcium-containing compound is employed that has a bulk density of at least about 0.7 g/ml (such as e.g.

/

calcium carbonate in the form of Scoralite) then the bulk density of the composition (containing the calcium-containing compound and the sugar alcohol) subjected to roller compaction is not remarkably higher than the bulk density of the calcium-containing compound itself (i.e. before roller compaction). Thus, when such a calcium carbonate
5 quality is used, the bulk density before and after roller compaction may not change much, i.e. the change in bulk density between the particulate material obtained and the calcium-containing compound used is at the most about 40% such as, e.g., at the most about 30% or at the most about 20% calculated as $[(d_{\text{particulate material}} - d_{\text{calcium-containing compound}})/d_{\text{particulate material}}] \times 100\%$.

10

As mentioned above, the present invention relates to a particulate material comprising one or more regularly shaped calcium-containing compounds as an active substance and one or more pharmaceutically acceptable sugar alcohols having a micro structure. Normally, such a particulate material is further processed into a convenient dosage
15 form such as tablets and such tablets must have suitable technical properties in order to withstand normal handling etc. Furthermore, when chewable tablets are prepared, the tablets must not be so hard, i.e. have an unacceptable high crushing strength, so that it becomes difficult for a patient to chew. Accordingly, it is important to balance the crushing strength to an acceptable level. As shown in the example herein, it is possible
20 to determine whether a specific sugar alcohol is suitable for use in the preparation of a particulate material according to the invention by subjecting the sugar alcohol to two tests, namely i) a SEM photo showing that the sugar alcohol has a micro structure and ii) a test showing the compressibility properties of the sugar alcohol itself. To this end, the pharmaceutically acceptable sugar alcohol - when compressed into tablets
25 containing 100% w/w of the sugar alcohol using 11,29 mm flat faced punches and a max compression force of 25kN - has a slope of correlation between crushing strength (measured in N) and compression pressure (measured in (N) of 7×10^{-3} or more, when tested using a Schleuniger Hardness Autotester 4 or Schleuniger Tablet tester 6D and a tablet placed with the longest dimension orthogonal to the jaws of the crushing
30 strength apparatus.

The inventors have found that it is of great advantage in the roller compaction process to use a pharmaceutically acceptable sugar alcohol that has binding and sweetening properties. Examples of suitable binders or sweeteners include sorbitol, maltitol, xylitol,
35 fructose, lactitol, isomalt, tagatose and manitol. Sorbitol has a sweetening effect

(compared to sucrose) of 0.55; maltitol that has a sweetening effect of <1; xylitol that has a sweetening effect of 1, isomalt that has a sweetening effect of <0.5, etc.

5 In order to ensure a sufficient distribution of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol between the individual particles of the calcium-containing compound during the roller compaction, the Inventors have found that the binder suitably have a mean particle size of at the most about 110 μm such as, e.g., at the most about 100 μm , at the most about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60 μm , at the most about 50 μm , at the most about 40 μm , at the most about 30 μm , at the most about 20 μm or about 10 μm . Examples of such materials are sorbitol and isomalt.

15 In the literature (see Pharmaceutical Technology, volume 1 (tableting technology), Michael H. Rubinstein (ed.), Ellis Horwood Ltd, 1987) it has been stated that sorbitol has good tableting properties and that the admixing of this excipient will increase the tablet strength. However, it has also been stated that in order to get this effect the sorbitol should be of the "instant" quality that is manufactured by spray-drying. The optimal particle size of sorbitol "instant" has been described as having 60 – 90% between 212 – 500 μm when determined by sieve analysis. The recommended concentration in the tablet is 30 – 80%. However, in the context of the present invention, sorbitol can be used as a binder (having sweetening properties) in tablets based on roller compaction and important deviations from the reported use of sorbitol are necessary.

25 1. Sorbitol should be finely dispersed or distributed between the particles of the calcium-containing compound in order to secure an optimal or a good as possible binding; this leads to limitations with respect to the particle size of sorbitol.

30 2. A particle size of sorbitol corresponding to $D_{0.5} < 100 \mu\text{m}$ seems to be suitable. The particle size is measured employing Malvern Mastersizer and the size is given as $D(v;0.5)$.

35 3. The concentration of sorbitol should exceed that of 5% w/w and approx 20% w/w seems to be fine.

/

4. Sorbitol of the "instant" quality mentioned above would fail completely if the above described and relatively large particle size distribution was used.

Especially two sugar alcohols have proved to be suitable for use in the roller compaction process, namely sorbitol and isomalt. However, it is contemplated that other sugar alcohols also may be available in a quality that fulfils the above-mentioned criteria, and such sugar alcohols are envisaged to be suitable for use according to the invention. Below is mentioned other sugar alcohols, that may fulfil the above-mentioned criteria.

10

In a specific embodiment, the sugar alcohol is sorbitol, notably a sorbitol that has a mean particle size in a range of from about 25 to about 50 μm such as, e.g., from about 35 to about 45 μm or from about 30 to about 45 μm .

15 In another embodiment, the sugar alcohol is isomalt, notably an isomalt that has a mean particle size in a range of from about 20 to about 50 μm such as, e.g., from about 25 to about 35 μm or from about 20 to about 35 μm .

20 Provided that a sugar alcohol is employed that fulfils the above-mentioned criteria it is possible to use one or more sugar alcohols that not necessarily fulfils these criteria, but has other functions e.g. as a sweetener. Such sugar alcohols are typically selected from the group consisting of mannitol, xylitol, maltitol, inositol, and lactitol, and mixtures thereof. Examples are Sorbitols, Neosorb P100T, Sorbidex P1666B0 and Sorbogem Fines Crystalline Sorbitol available from Roquette Freres, Cerestar and SPI Polyols Inc. respectively. Maltisorb P90 (maltitol) available from Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin CM (fructose) and Lactitol CM50 available from Danisco Sweeteners, Isomalt ST-PF, Isomalt DC100, Galo Tagatose and Manitol available from Palatinit, Arla Foods and Roquette, Freres respectively. Further examples of suitable saccharide-based binders/sweeteners include sucrose, dextrose. Specific qualities of sorbitol and isomalt that do not fulfil the above-mentioned criteria may of course also be added.

35 In a specific embodiment, a particulate material according to the invention may comprise a mixture of sorbitol and xylitol. In such cases, the weight ratio between sorbitol and xylitol is normally in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5 such as, e.g., about 1:1. A mixture of isomalt and xylitol is also suitable and in such cases, the

weight ratio between isomalt and xylitol is normally in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5 such as, e.g., about 1:1.

5 In a paragraph given in the following, a description of calcium-containing compounds is given. However, as mentioned herein before, the calcium-containing compound for use in the roller compaction process according to the invention has a regular shape such as a calcium salt like calcium carbonate in specific qualities. In preferred aspect, the calcium salt is calcium carbonate and notably with a shape and a mean particle size corresponding to that of Scoralite 1B or Merck 2064. In a specific embodiment, the
10 calcium carbonate is Scoralite 1B or Merck 2064.

However, the above-mentioned calcium carbonate may be used in admixture with other calcium-containing compounds such as, e.g., those mentioned herein in the following paragraph, especially calcium citrate, calcium lactate, calcium phosphate including
15 tricalcium phosphate, calcium gluconate, bisglycino calcium, calcium citrate maleate, hydroxyapatite including solvates, and mixtures thereof.

Normally, the content of the regularly shaped calcium-containing compound in the particulate material is in a range of from about 40% to about 100% w/w such as, e.g.,
20 from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w or at least about 75% w/w.

The particulate material obtained by roller compaction may comprise 100% w/w of the
25 calcium-containing compound or it may comprise from about 50% to about 90% w/w such as, e.g., from about 70 to about 80% w/w of the total amount of calcium-containing compound contained in the tablet. Accordingly, a part of the total amount of calcium-containing compound may be added after roller compaction.

30 As mentioned above, during the roller compaction process, the calcium carbonate and the sugar alcohol are brought in close contact and due to the micro structure of the crystal of the sugar alcohol, the sugar alcohol crystals are squeezed between the calcium carbonate crystal. Accordingly, a SEM photo of the particulate material - when compressed into a tablet - shows that a surface of a deformed particle of the
35 pharmaceutically acceptable sugar alcohol is in close contact with surfaces of the crystals of the one or more calcium-containing compound.

13

A particulate material according to the invention may further comprise one or more pharmaceutically acceptable excipients or additives, or one or more therapeutically, prophylactically and/or diagnostically active substances. A description of
5 pharmaceutically acceptable excipients suitable for use in the present context is given herein.

A particular active substance of interest is a vitamin D.

10 Furthermore, roller compaction of a composition containing a calcium-containing compound and a sugar alcohol to obtain a particulate material according to the invention leads to a particulate material that has such a flowability that - when tablets are prepared from the particulate material optionally admixed with at the most 10% w/w such as, e.g. at the most about 7.5% w/w or at the most about 5% w/w of a glidant
15 using a tableting machine operating at at least 300 tablets per min - the mass variation of the tablets obtained fulfils the requirements given in Ph. Eur. The tableting machine may be operating at e.g. 1000 tablets/min or even higher such as, e.g., 2000 tablets/min, 3000 tablets/min, 4000 tablets/min, 5000 tablets/min, 6500 tablets/min etc. The dwell time during the preparation of the tablets is at the most about 1 sec.

20

In a specific embodiment a particulate material according to the invention contains from about 60 to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5 to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

25

In another specific embodiment a particulate material according to the invention contains from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and
30 from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

More specifically, a particulate material according to the invention preferably contains from about 65% to about 80% w/w such as, e.g., from about 70% to about 75% w/w of
35 the calcium-containing compound and from about 15% to about 25% w/w such as, e.g., from about 20 to about 25% w/w of sorbitol or Isomalt or mixtures thereof.

A particulate material according to the invention may be used as such, but normally it is manufactured into a suitable solid dosage form. One or more pharmaceutically acceptable excipients may be added in order to prepare the dosage form. The dosage form is intended for oral administration e.g. in the form of a single unit or a multiple unit dosage form such as, e.g., in the form of tablets, capsules, sachets, beads, pellets or the like.

In a preferred embodiment, the solid dosage form according to the invention is in the form of tablets.

In a specific embodiment the tablets have a shape and dimensions essentially as shown in Figure 24 herein. This shape is especially designed to easily break the tablet into two halves of essentially the same size, i.e. essentially containing the same amount of calcium. The breakage is provided by placing the tablet on a flat surface e.g. a table and then by use of e.g. two fingers pressing simultaneously on each end of the tablet. Due to the fact that the tablet is in contact with the table only in one point this is possible.

A solid dosage form according to the invention may contain an amount of the one or more calcium-containing compounds corresponding to from about 300 to about 1200 mg calcium such as, e.g., from about 400 to about 600 mg calcium. Normally, the total concentration of the one or more calcium-containing compound in the dosage form is in a range of from about 40% to about 99% w/w such as, e.g., from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w.

In a specific embodiment, the total concentration of the particulate material contained in the dosage form is from about 65% to about 100% w/w such as, e.g., from about 70% to about 98% w/w, from about 75% to about 95% w/w, from about 80% to about 95% or from about 85% to about 95% w/w.

In another specific embodiment, a solid dosage form according to the invention contains from about 60% to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5% to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w. Alternatively, a solid dosage form

contains from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

A SEM photo of a fractured surface of the solid dosage form shows that a surface of a deformed particle of sugar alcohol is in close contact with surfaces of the one or more calcium-containing compound.

As mentioned herein before, a solid dosage form according to the invention is stable. Accordingly, the crushing strength of the tablets when stored in open petri dishes at 25 °C and 60% RH at the most changes 50% such as, e.g. at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% during a time period that starts 5 days after manufacture and runs during the remaining storage period. Acceptable stability is obtained if a tablet during the whole storage period (e.g. 1 month, 3 months) in open Petri dishes has a crushing strength in a range of from about 70 to about 140 N.

In a preferred aspect, a solid dosage form is in the form of a chewable, suckable and/or swallowable tablet. Importantly for chewable tablets is the taste and such tablets of the invention must have an acceptable taste with respect to sweetness, flavour and chalkiness when tested by a professional/skilled sensory test panel of at least 6 persons.

A solid dosage form according to the invention may comprise a sweetener selected from the group consisting of dextrose, fructose, glycerin, glucose, isomalt, lactitol, lactose, maltitol, maltose, mannitol, sorbitol, sucrose, tagatose, trehalose, xylitol, allitame, aspartame, acesulfam potassium, cyclamic acid, cyclamate salt (e.g. calcium cyclamate, sodium cyclamate), neohesperidine dihydrochalcone, thaumatin, saccharin, saccharin salt (e.g. ammonium saccharin, calcium saccharin, potassium saccharin, sodium saccharin), and mixtures thereof.

The invention also relates to a process for the preparation of a particulate material as defined above, the process comprises roller compaction of a composition comprising the regularly shaped calcium-containing compound and one or more pharmaceutically

acceptable sugar alcohols having a micro structure. Details concerning this aspect appear from the appended claims and from the description above relating to the particulate material apply *mutatis mutandis* to this and other aspects of the invention.

- 5 A further aspect of the invention is to combine the manufacture of a particulate material and the manufacture of tablets. By use of pocket rollers on the roller compactor a powder mixture can be transformed directly into a solid dosage form, that is a tablet.

- A further aspect of the invention is a process for preparing a tablet comprising a
10 calcium-containing compound, the process comprises
i) preparing a particulate material as defined herein,
ii) optionally admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients or additive and/or one or more active substances, and
iii) compressing the material into tablets.

- 15 Normally, the compression in step iii) is performed at a compression force that is adjusted with respect to the diameter and the desired height of the tablet so that the compression force applied is at the most about 80 kN such as, e.g., at the most 70 kN, at the most 60 kN, at the most 50 kN, at the most about 40 kN, at the most about 30 kN
20 or at the most about 20 kN when tablets having a diameter of about 16 mm or is capsule shaped (9.4 x 18.9 mm) and a resulting height of at the most about 10 mm such as, e.g., about 9 mm, about 8 mm or about 7 mm or about 6 mm are obtained.

- Specifically, the invention relates to a process according for the preparation of a tablet
25 comprising
i) calcium carbonate
ii) sorbitol and/or isomalt,
iii) a vitamin D, and
iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

- 30 The tablet may comprise
i) from about 50% to about 90% w/w of calcium carbonate,
ii) from about 5 to about 30% w/w of sorbitol and/or isomalt,
iii) from about 0.01 to about 1% w/w of a vitamin D, and
35 iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients
with the proviso that the total amount of ingredients corresponds to about 100% w/w.

Calcium-containing compound

The calcium-containing compound contained in a particulate material made according to the invention is a physiologically tolerable calcium-containing compound that is therapeutically and/or prophylactically active.

Calcium is essential for a number of key functions in the body, both as ionized calcium and a calcium complex (Campbell AK. Clin Sci 1987; 72:1-10). Cell behaviour and growth are regulated by calcium. In association with troponin, calcium controls muscle contraction and relaxation (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207:259-86).

Calcium selected channels are a universal feature of the cell membrane and the electrical activity of nerve tissue and the discharge of neurosecretory granules are a function of the balance between intracellular and extra cellular calcium levels (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984;779:201-16). The secretion of hormones and the activity of key enzymes and proteins are dependent on calcium. Finally calcium as a calcium phosphate complex confers rigidity and strength on the skeleton (Boskey AL. Springer, 1988:171-28). Because bone contains over 99% of the total body calcium, skeletal calcium also serves as the major long-term calcium reservoir.

Calcium salts such as, e.g., calcium carbonate is used as a source of calcium especially for patients suffering from or at risk of osteoporosis. Moreover, calcium carbonate is used as an acid-neutralizing agent in antacid tablets.

As mentioned above, calcium has a number of important functions within the mammalian body in particular in humans. Furthermore, in many animal models, chronic low calcium intake produces osteopenia. The osteopenia affects cancellous bone more than cortical bone and may not be completely reversible with calcium supplementation. If the animal is growing reduced calcium intake leads to stunting. In the premature human neonate the higher the calcium intake, the greater the increase in skeletal calcium accretion which, if high enough, can equal gestational calcium retention. During growth chronic calcium deficiency causes rickets. Calcium supplements in both pre- and postpubertal healthy children leads to increased bone mass. In adolescents the higher the calcium intake, the greater the calcium retention, with the highest retention occurring just after menarche. Taken together, these data suggest that in children and adolescents considered to be taking an adequate intake of calcium, peak

bone mass can be optimized by supplementing the diet with calcium. The mechanisms involved in optimizing deposition of calcium in the skeleton during growth are unknown. They are probably innate properties of the mineralization process that ensures optimal calcification of the osteoid if calcium supplies are high. The factors responsible for
5 stunting of growth in states of calcium deficiency are also unknown but clearly involve growth factors regulating skeletal size.

In adults calcium supplementation reduces the rate of age-related bone loss (Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1991;54:S274-80). Calcium supplements are important for
10 individuals who cannot or will not achieve optimal calcium intakes from food. Furthermore, calcium supplement is important in the prevention and treatment of osteoporosis etc.

Furthermore, calcium may have anticancer actions within the colon. Several
15 preliminary studies have shown high calcium diets or intake of calcium supplementation is associated with reduced colon rectal cancer. There is increasing evidence that calcium in combination with acetylsalicylic acid (ASA) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) reduce the risk the risk of colorectal cancer.

20 Recent research studies suggest that calcium might relieve premenstrual syndrome (PMS). Some researchers believe that disruptions in calcium regulation are an underlying factor in the development of PMS symptoms. In one study, half the women of a 488 person group of pre-menopausal women from across the U.S. were tracked
25 for three menstrual cycles and were given 1200 mg of calcium supplements daily throughout the cycle. The final results showed that 48% of the women who took placebo had PMS related symptoms. Only 30% of those receiving calcium tablets did.

Calcium salts like e.g. calcium carbonate is used in tablets and due to the high dose of
30 calcium required, such tablets are often in the form of chewable tablets. It is a challenge to formulate e.g. chewable tablets containing a calcium salt, which tablets have a pleasant taste and an acceptable mouth feel without the characteristic dominating taste or feeling of chalk.

35 A calcium-containing compound for use according to the invention may be e.g. bisglycino calcium, calcium acetate, calcium carbonate, calcium chloride, calcium

17

citrate, calcium citrate malate, calcium comate, calcium fluoride, calcium gluconate, calcium gluconate, calcium glycerophosphate, calcium hydrogen phosphate, calcium hydroxyapatite, calcium lactate, calcium lactobionate, calcium lactogluconate, calcium phosphate, calcium pidolate, calcium stearate and tricalcium phosphate. Other calcium sources may be water-soluble calcium salts, or complexes like e.g. calcium alginate, calcium-EDTA and the like or organic compounds containing calcium like e.g. calcium organophosphates. Use of bone meal, dolomite and other unrefined calcium sources is discouraged because these sources may contain lead and other toxic contaminants. However, such sources may be relevant if they are purified to a desired degree.

10

The calcium-containing compound may be used alone or in combination with other calcium-containing compounds.

15

Of specific interest is bisglycino calcium, calcium acetate, calcium carbonate, calcium chloride, calcium citrate, calcium citrate malate, calcium comate, calcium fluoride, calcium gluconate, calcium glycerophosphate, calcium hydrogen phosphate, calcium hydroxyapatite, calcium lactate, calcium lactobionate, calcium lactogluconate, calcium phosphate, calcium pidolate, calcium stearate and tricalcium phosphate. Mixtures of different calcium-containing compounds may also be used. As appears from the examples herein, calcium carbonate is especially suitable for use as a calcium-containing compound and calcium carbonate has a high content of calcium.

20

Of particular interest is calcium carbonate.

25

Normally, a tablet made according to the invention contains an amount of the calcium-containing compound corresponding to from about 100 to about 1000 mg Ca such as, e.g., from about 150 to about 800 mg, from about 200 to about 700 mg, from about 200 to about 600 mg or from about 200 to about 500 mg Ca.

30

Calcium carbonate

35

Calcium carbonate can be in three different crystal structures: calcite, aragonite and vaterite. Mineralogically, these are specific mineral phases, which relate to the distinct arrangement of the calcium, carbon and oxygen atoms in the crystal structure. These distinct phases influence the shape and symmetry of the crystal forms. For example, calcite is available in four different shapes: scalenohedral, prismatic, spherical and rhombohedral, and aragonite crystals can be obtained as e.g. discrete or clustered

needle-like shapes. Other shapes are also available such as, e.g., cubic shapes (Scoralite 1A + B from Scora).

5 As shown in the examples herein, a particular suitable quality of calcium carbonate is calcium carbonate having a mean particle size of 60 μm or less such as, e.g., 50 μm or less or 40 μm or less.

Furthermore, an interesting quality of calcium carbonate has a bulk density below 2 g/mL.

10

Calcium carbonate 2064 Merck (available from Merck, Darmstadt, Germany) that has a mean particle size of 10 – 30 μm , an apparent bulk density of 0.4 to 0.7 g/mL, and a specific surface area of 0.3 m^2/g ;

15 Calcium carbonate 2069 Merck (available from Merck, Darmstadt, Germany) that has a mean particle size of approx. 3.9 μm , and an apparent bulk density of 0.4 to 0.7 g/mL;

20 Scoralite 1A (available from Scora Watrigant SA, France) has a mean particle size of 5 to 20 μm , an apparent bulk density of 0.7 to 1.0 g/mL, and a specific surface area of 0.6 m^2/g ;

Scoralite 1B (available from Scora Watrigant SA, France) has a mean particle size of 10 – 25 μm , an apparent bulk density of 0.9 to 1.2 g/mL, and a specific surface area of 0.4 to 0.6 m^2/g ;

25

Scoralite 1A + B (available from Scora Watrigant SA, France) have a mean particle size of 7 – 25 μm , an apparent bulk density of 0.7 to 1.2 g/mL, and a specific surface area of 0.35 to 0.8 m^2/g ;

30 Pharmacarb LL (available from Chr. Hansen, Mahawah New Jersie) L has a mean particle size of 12 – 16 μm , an apparent bulk density of 1.0 to 1.5 g/mL, and a specific surface area of 0.7 m^2/g ;

35 Sturcal H has a mean particle size of approx. 4 μm , an apparent bulk density of 0.48 to 0.61 g/mL;

Sturcal F has a mean particle size of approx. 2.5 μm , an apparent bulk density of 0.32 to 0.43 g/mL;

5 Sturcal M has a mean particle size of 7 μm , an apparent bulk density of 0.7 to 1.0 g/mL, and a specific surface area of 1.0 m^2/g ;

Mikhart 10, SPL, 15, 40 and 65 (available from Provencale, Provencale, France);

Mikhart 10 has a mean particle size of 10 μm ,

Mikhart SPL has a mean particle size of 20 μm ,

Mikhart 15 has a mean particle size of 17 μm ,

10 Mikhart 40 has a mean particle size of 30 μm , an apparent bulk density of 1.1 to 1.5 g/mL;

Mikhart 65 has a mean particle size of 60 μm , an apparent bulk density of 1.25 to 1.7 g/mL;

15 Omyapure 35, (available from Omya S.A.S, Paris, France) has a mean particle size of 5 - 30 μm , and a specific surface area of 2.9 m^2/g ;

Socal P2PHV (available from Solvay, Brussels, Belgium) has a mean particle size of 1.5 μm , an apparent bulk density of 0.28 g/mL, and a specific surface area of 7.0 m^2/g ;

20 Calci Pure 250 Heavy, Calci Pure 250 Extra Heavy and Calci Pure GCC HD 212 with a mean particle size of 10-30 μm , an apparent bulk density of 0.9 - 1.2 g/ml, and a specific surface area of 0.7 m^2/g (available from Particle Dynamic Inc., St. Louis Montana).

25 The content of the calcium-containing compound in a tablet made according to the present invention is in a range from about 40% to about 100% w/w such as, e.g., from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w or at least about 75% w/w.

35 Normally, the dose of calcium for therapeutic or prophylactic purposes is from about 350 mg (e.g. newborn) to about 1200 mg (lactating women) daily. The amount of the calcium-containing compound in the tablets can be adjusted to that the tablets are suitable for administration 1-4 times daily, preferably once or twice daily.

As mentioned above, the granulate obtained by the method according to the invention may be used as such, but it is also very suitable for further manufacturing into solid dosage forms like e.g. tablets, capsules or sachets.

- 5 A person skilled in the art will know how to adjust the composition and the various process parameters in order to obtain a desired calcium-containing product.

In one embodiment of the invention, the granulate obtained by the present method is intended to be manufactured into tablets. Often it is necessary to add one or more
10 pharmaceutically acceptable excipients (e.g. lubricants) in order to avoid adherence and/or increase flowability of the granulate obtained. Accordingly, the method may also comprise a step of mixing the granulate obtained with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

- 15 In the event that it is desired to include other active substances than the calcium-containing compound, the method may also comprise a step of adding one or more therapeutically, prophylactically and/or diagnostically active substance to the granulate obtained.

- 20 Such substances include one or more nutrients such as, e.g., one or more vitamins or minerals. In a specific embodiment, the further active substance is a D-vitamin such as, e.g., D₃ vitamin, D₂ vitamin or derivatives thereof.

D vitamin or other active substances

- 25 A particulate material as well as a tablet obtained according to the invention may comprise a further therapeutically and/or prophylactically active substance. Of particular interest are one or more D-vitamin compounds. Non-limiting examples are dry vitamin D₃, 100 CWS available from Roche and dry vitamin D₃ 100 GFP available from BASF.

- 30 A particulate material or tablet made according to the invention may comprise a further therapeutically and/or prophylactically active substance, or it may contain one or more nutrients such as, e.g. one or more vitamins or minerals. Of specific interest are e.g. vitamin B, vitamin C, vitamin D and/or vitamin K and minerals like e.g. zinc,
35 magnesium, selenium etc.

Of particular interest are one or more D-vitamin compounds such as, e.g., Vitamin D₂ (ergocalciferol) and Vitamin D₃ (cholecalciferol) including dry vitamin D₃, 100 CWS available from Roche and dry vitamin D₃ 100 GFP available from BASF.

- 5 In addition to its action on calcium and skeletal homeostasis, vitamin D is involved in the regulation of several major systems in the body. The actions of vitamin D are mediated at the genome by a complex formed by 1,25-(OH)₂ vitamin D mainly produced in the kidney, with the vitamin D receptor (VDR). The latter is widely distributed in many cell types. The 1,25-(OH)₂ vitamin D/VDR complex has important
- 10 regulatory roles in cell differentiation and in the immune system. Some of these actions are probably dependant on the ability of certain tissues other than the kidney to produce 1,25-(OH)₂ vitamin D locally and act as a paracrine (Adams JS et al. Endocrinology 1996;137:4514-7).
- 15 In humans, deficiency of vitamin D results in rickets in children and osteomalacia in adults. The basic abnormality is a delay in the rate of mineralization of osteoid as it is laid down by the osteoblast (Peacock M. London Livingstone, 1993:83-118). It is not clear whether this delay is due to a failure of a 1,25-(OH)₂ vitamin D-dependant mechanism in the osteoblast or to reduced supplies of calcium and phosphate
- 20 secondary to malabsorption or a combination of both. Accompanying the mineralization delay, there is reduced supply of calcium and phosphate, severe secondary hyperparathyroidism with hypocalcaemia and hypophosphatemia and increased bone turnover.
- 25 Vitamin D insufficiency, the preclinical phase of vitamin D deficiency, also causes a reduced calcium supply and secondary hyperparathyroidism, albeit of a milder degree than found with deficiency. If this state remains chronic, osteopenia results. The biochemical process underlying this state of calcium insufficiency is probably inappropriate level of 1,25-(OH)₂ vitamin D due to a reduction in its substrate 25-OHD
- 30 (Francis RM et al. Eur J Clin Invest 1983; 13:391-6). The state of vitamin D insufficiency is most commonly found in the elderly. With age there is a decrease in serum 25-OH vitamin D due to decreased sunlight exposure and possibly to decreased skin synthesis. Furthermore, in the elderly the condition is exacerbated by a decrease in calcium intake and a paradoxical decrease in calcium absorption. The reduction in
- 35 renal function with age giving rise to reduced renal 1,25-(OH)₂ vitamin D production may be a contributing factor. There are a number of studies of the effects of vitamin D

supplementation on bone loss in the elderly. Some are without calcium supplementation and others are with calcium supplementation. It appears from the studies that although vitamin D supplementation is necessary to reverse deficiency and insufficiency, it is even more important as far as the skeleton is concerned to provide calcium supplementation since the major skeletal defect is calcium deficiency. In literature based on clinical trials, recent findings suggest trends of need for higher doses of vitamin D for the elderly patients (Compston JE. BMJ 1998;317:1486-87). An open quasi-randomised study of annual injections of 150.000-300.000 IU of vitamin D (corresponding to approx. 400-800 IU/day) showed a significant reduction in overall fracture rate but not in the rate of hip fracture in treated patients (Heikinheimo RJ et al. Calcif Tissue Int 1992; 51:105-110).

As it appears from above, a combination of calcium and vitamin D is of interest. The recommended Daily Allowance (RDA) of calcium and vitamin D₃ are as follows (European Commission. Report on osteoporosis in the European Community. Action for prevention. Office for official Publications of the European Communities, Luxembourg 1998):

	Group	Age (years)	Calcium (mg)*	Vitamin D ₃ (µg)
20	Newborn	0-0.5	400	10-25
		0.5-1.0	360-400	10-25
	Children	1.0-3.0	400-600	10
4.0-7.0		450-600	0-10	
25		8.0-10	550-700	0-10
	Men	11-17	900-1000	0-10
18-24		900-1000	0-15	
25-65		700-800	0-10	
65+		700-800	10	
30	Women	11-17	900-1000	0-15
		18-24	900-1000	0-10
		25-50	700-800	0-10
		51-65	800	0-10
		65+	700-800	10

Pregnant	700-900	10
Lactating	1200	10

5

* RDA of calcium varies from country to country and is being re-evaluated in many countries.

10

Vitamin D is very sensitive towards humidity and is subject to degradation. Therefore, vitamin D is often administered in a protective matrix. Accordingly, when tablets are prepared containing a vitamin D it is of utmost importance that the compression forces applied during the tableting step do not decrease the protective effect of the matrix and thereby impair the stability of vitamin D. To this end, the combination of the various ingredients in a granulate or tablet made according to the invention has proved to be

15

very suitable in those cases where vitamin D also is incorporated into the composition as it is possible to employ a relatively low compression force during tableting and still achieve a tablet with suitable mechanical strength (crushing strength, friability etc.).

20

As indicated above, a tablet containing vitamin D is contemplated to fulfil the following requirements with respect to stability:

25

After storage in a closed container at 25 °C at 60% relative humidity (RH) for at least 6 month such as, e.g., at least 1 year, at least 1.5 years, at least 2 years or at least 5 years, there is a decrease in the content of D vitamin of at the most about 15% w/w such as, e.g., at the most about 10% w/w or at the most about 5% w/w.

30

After storage in a closed container at 40 °C at 75% relative humidity (RH) for at least 1 month such as, e.g., at least 2 months, at least 4 months or at least 6 months, there is a decrease in the content of D vitamin of at the most about 15% w/w such as, e.g., at the most about 10% w/w or at the most about 5% w/w.

35

In a specific embodiment, the invention provides a tablet comprising

i) a calcium-containing compound as an active substance,

ii) a vitamin D, and

iii) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients or actives.

More specifically, the tablet may comprise

- i) at least 200 mg of the calcium-containing compound (normal range 200-1500 mg),
- ii) at least 5 μ g of vitamin D (normal range 5-100 μ g - 1 μ g = 40 IU), and
- iii) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients or actives.

5

In a specific embodiment, the invention provides a tablet comprising

- i) from about 50% to about 90% w/w of the calcium-containing compound,
- ii) from about 0.00029% to about 0.0122% w/w of a vitamin D, and
- iii) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients or actives

10 with the proviso that the total amount of ingredients corresponds to about 100% w/w.

In particular, the tablet may comprise

- i) from about 50% to about 90% w/w of the calcium-containing compound,
 - ii) from about 5 to about 40% w/w of a sweetening agent,
 - 15 iii) from about 0.12% to about 4.9 % w/w of a vitamin D including a protective matrix,
 - iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients or actives
- with the proviso that the total amount of ingredients corresponds to about 100% w/w.

Pharmaceutically acceptable excipients

20 In the present context, the term "pharmaceutically acceptable excipient" is intended to denote any material, which is inert in the sense that it substantially does not have any therapeutic and/or prophylactic effect per se. A pharmaceutically acceptable excipient may be added to the active drug substance with the purpose of making it possible to obtain a pharmaceutical composition, which has acceptable technical properties.

25 Although a pharmaceutically acceptable excipient may have some influence on the release of the active drug substance, materials useful for obtaining modified release are not included in this definition.

30 The calcium-containing compound and the sugar alcohol may also be admixed with one or more pharmaceutically acceptable excipients before or after roller compaction. Such excipients include those normally used in formulation of solid dosage forms such as, e.g. fillers, binders, disintegrants, lubricants, flavouring agents, colouring agents, including sweeteners, pH adjusting agents, stabilizing agents, etc.

35 Typically, a disintegrant is selected from the group consisting of: croscarmellose sodium (a cross-linked polymer of carboxymethylcellulose sodium), crospovidone,

starch NF; polacrillin sodium or potassium and sodium starch glycolate. Those skilled in the art will appreciate that it is desirable for compressible tablets to disintegrate within 30 minutes, more desirable within 10 min, most desirable within 5 min; therefore, the disintegrant used preferably results in the disintegration of the tablet within 30 minutes, more preferable within 10 min, most preferable within 5 min.

Examples of disintegrants that may be used are e.g. cellulose derivatives, including microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose (e.g. LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH30); starches, including potato starch; croscarmellose sodium (i.e. cross-linked carboxymethylcellulose sodium salt; e.g. Ac-DI-Sol®); alginic acid or alginates; Insoluble polyvinylpyrrolidone (e.g. Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kolli-don® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); sodium carboxymethyl starch (e.g. Primogel® and Explotab®).

Fillers/diluents/binders may be incorporated such as polyols, sucrose, sorbitol, mannitol, Erythritol®, Tagatose®, lactose (e.g., spray-dried lactose, α -lactose, β -lactose, Tabletose®, various grades of Pharmatose®, Microtose or Fast-Floc®), microcrystalline cellulose (e.g., various grades of Avicel®, such as Avicel® PH101, Avicel® PH102 or Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tal® and Solka-Floc®), hydroxypropylcellulose, L-hydroxypropylcellulose (low-substituted) (e.g. L-HPC-CH31, L-HPC-LH11, LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH30), dextrans, maltodextrans (e.g. Lodex® 5 and Lodex® 10), starches or modified starches (including potato starch, maize starch and rice starch), sodium chloride, sodium phosphate, calcium sulfate, calcium carbonate.

In pharmaceutical compositions made according to the present invention, especially microcrystalline cellulose, L-hydroxypropylcellulose, dextrans, maltodextrans, starches and modified starches have proved to be well suited.

In a specific embodiment of the invention, the calcium-containing compound may be roller compacted together with one or more pharmaceutically acceptable binders, or a binder may be added after roller compaction. Suitable binders include those normally used within the pharmaceutical field although binders usually employed in wet granulation processes are not likely to be able to function to the same extent as essentially no liquid is present in during the agglomeration.

More specifically, examples include

cellulose derivatives including methylcellulose, hydroxypropylcellulose (HPC, L-HPC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), microcrystalline cellulose (MCC), sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC), etc.;

5

mono- di-, oligo-, polysaccharides including dextrose, fructose, glucose, isomalt, lactose, maltose, sucrose, tagatose, trehalose, inulin and maltodextrin;

10

polyols including sugar alcohols such as, e.g. lactitol, maltitol, mannitol, sorbitol, xylitol and inositol;

polyvinylpyrrolidone including Kollidon K30, Kollidon 90F or Kollidon VA64 and

15

proteins including casein.

Gildants and lubricants may be incorporated such as stearic acid, metallic stearates, talc, waxes and glycerides with high melting temperatures, colloidal silica, sodium stearyl fumarate, polyethylenglycols and alkyl sulphates.

20

Surfactants may be employed such as non-ionic (e.g., polysorbate 20, polysorbate 21, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 61, polysorbate 65, polysorbate 80, polysorbate 81, polysorbate 85, polysorbate 120, sorbitane monoisostearate, sorbitanmonolaurate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate, sorbitan

25

monooleate, sorbitan sesquileate, sorbitan trioleate, glyceryl monooleate and polyvinylalcohol), anionic (e.g., docusate sodium and sodium lauryl sulphate) and cationic (e.g., benzalkonium chloride, benzethonium chloride and cetrimide) or mixtures thereof.

30

Other appropriate pharmaceutically acceptable excipients may include colorants, flavouring agents, and buffering agents.

As appears from the claims, the present invention also provides a method comprising the step of processing the particulate material obtained by roller compaction into a solid

35

dosage form. Such dosage forms may be provided with a coating provided that the

coating does not substantially retard the release of the active drug substance from the composition. Typically, a film coating may be employed.

Suitable lubricants include talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid,
5 hydrogenated vegetable oils and the like. Preferably, magnesium stearate is used.

Suitable bulking agents include xylitol, mannitol, compressible sugars, lactose, calcium phosphate and microcrystalline celluloses.

10 Suitable artificial sweeteners include dextrose, fructose, glycerin, glucose, isomalt, lactitol, lactose, maltitol, maltose, mannitol, sorbitol, sucrose, tagatose, trehalose, xylitol, alitame, aspartame, acesulfam potassium, cyclamic acid, cyclamate salt (e.g. calcium cyclamate, sodium cyclamate), neohesperidine dihydrochalcone, thaumatin, saccharin, saccharin salt (e.g. ammonium saccharin, calcium saccharin, potassium
15 saccharin, sodium saccharin), and mixtures thereof.

If desired known flavourants and known FD & C colorants can be added to the composition.

20 *Specific aspect relating to tablets designed for dose dispensing machines*

In today's world the global healthcare area faces major changes. The future holds further medical advancement with an increasing elderly population demanding extended care. To improve compliance for e.g. the elderly population, packing of medicine in daily unit/multiple dose packages ("dose dispensing") is implemented in
25 more and more countries such as, e.g., European countries. Typically the medicine is dosed for a two weeks period of time and the daily dose package contains e.g. packages/bags for the morning, noon, evening and night medication. On each bag information about the person and the medicine are printed.

30 Development of tablets that are sufficiently robust to be dispensed via a dose-dispensing machine is a particular challenge when the tablets are formulated as chewable tablets. Normally, chewable tablets do not have sufficient technical properties, which are required for a dose-dispensing machine (e.g. the tablets are too fragile and when exposed to the filling equipment they afford dust which makes the
35 filling difficult or impossible). Today no product is available on the market containing a calcium-containing compound as a therapeutically and/or prophylactically active

substance and being chewable, i.e. having an acceptable taste and mouthfeel, and at the same time having sufficient technical properties to enable dispensing via a dose-dispensing machine. Accordingly, it is not possible for patients to obtain a daily dose package packed by a dose-dispensing machine, which package includes one or more calcium-containing chewable tablets. The present inventors address this issue by providing a tablet that is sufficient robust to withstand packaging by a dose-dispensing machine and at the same time gives the patient or the user the liberty of choosing whether she wants to chew, suck and/or swallow the tablet, i.e. the improved technical properties do not impair an acceptable taste and mouthfeel.

As appears from the above, the present invention solves the problem of providing chewing tablets with an acceptable taste (which tablets also may be sucked or swallowed) and with mechanical properties and a size that are suitable for use when the tablets are dispensed by a dose-dispensing machine.

In general, improved outcomes and reduced costs are some of the advantages in applying a dose-dispensing machine, which may be achieved by, e.g.,

- i) reduced distribution time, which increases staff efficiency and releases staff to other functions,
- ii) reduced incidence of prescribing, dispensing and/or administration errors,
- iii) improved patient care by clearly labelled unit/multi dose packages, which help patients receiving the right medication at the right time, and/or
- iv) reduced waste of medicine.

As mentioned above, the regulatory requirements for tablets dispensed by a dose-dispensing machine are relative high, and they may be different from country to country with regard to the application, type of medicine, stability etc.

Currently, there are three important types of dose-dispensing machines on the market, namely a Tosho machine type Main-Topra 2441 CE. This machine doses in small plastic bags and doses up to 244 different compositions. Another type Main-Topra 4001 CE doses up to 400 different compositions with the same speed as Main-Topra 2441 CE (45 bags/min).

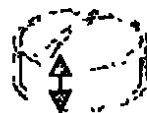
Automed Technologies Inc, USA, has e.g. the type ATC 212 on the European market. This machine doses in small plastic bags and doses up to 212 different compositions. The machine packs 25 bags/min. Other recent types are improved with respect to number of different compositions to be packed (330 or 520) and the speed is increased to 60 bags/min.

Hyupshin Medical co. Ltd has a dose-dispensing machine, ATDPS, which doses in small plastic bags and doses up to 352 different compositions. The speed is 60 bags/min. Furthermore, new machines have been developed (ATDPS JV-500SL and ATDPS JV-352SL), which doses up to 500 different compositions with the same speed (60 bags/min).

Due to the different size and shapes of tablets and capsules, the machines are supplied with different types of cassettes and rotary parts, which ensure that only one tablet or capsule is dosed at the same time. The main body of the cassettes is well shielded from light, it is dust-tight and damp-proof, so the cassettes are well-suited to store the medicine. Misplacing the cassettes is not possible because of a safety lock. Tablets and capsules will not be stored in the cassettes for more than a defined period of time to ensure the quality of the compositions. The machines will make a notice when a composition has been stored in the cassettes for more than this period of time.

With respect to the size of the tablets, the following requirements should be met in order to ensure that the tablets can be packed with a dose-dispensing machine: The requirements are dynamic and may change over time.

Round tablet



Length/Diameter

Thickness

Distributor	Interval	Length (mm)	Thickness (mm)
Tosho	Minimum	14.0	9.4
	Maximum		
Hyupshin	Minimum	5.5	1.5
	Maximum	13.2	6.7
Automed Tech.	Minimum	4.6	2.2
	Maximum	14.0	7.0

5

Oval tablet



Length

Thickness

Width

Distributor	Interval	Length (mm)	Thickness (mm)	Width (mm)
Tosho	Minimum	21.5	7.5	7.5
	Maximum			
Hyupshin	Minimum	8.5	2.7	4.0
	Maximum	20.0	7.7	10.0
Automed Tech.	Minimum	6.9	2.2	4.6
	Maximum	21.0	7.5	11.7

10 The above-mentioned dimension for a round or an oval tablet may be changed and still fit into the specified dose-dispensing machine. Experiments performed by the present

inventors have shown that a variation in a range of $\pm 20\%$ is acceptable, preferable $\pm 10\%$. With respect to the size, one of the major problems, the inventors were faced with was to reduce the thickness of the tablets. This was solved by using a proper combination of active ingredient(s) and pharmaceutically acceptable excipients and by a careful selection of a suitable particle size and/or crystal form of the calcium-containing compound, the properties of the excipients and the preparation method.

It is of importance that the tablets do not create dust and as mentioned above, the tablets must be sufficiently robust to withstand the mechanical stress employed by using a dose-dispensing machine.

The present inventors have found that it is possible to apply a thin film coating on the tablets in order e.g. to increase the swallowability or in order to minimize any dust problems or problems relating to crushing strength or friability. To this end it should be noted that application of a film coating cannot repair substantial problems with respect to crushing strength or friability, but it can just give the final push in the right direction. Furthermore, only a thin film coating must be applied in order to maintain an acceptable mouthfeel, i.e. the coating may be applied in an amount that corresponds to an increase in weight of the tablet of at the most about 2% w/w such as, e.g., at the most about 1.5% w/w, at the most about 1% w/w or in a range of from about 0.25% to 0.75% w/w based on the weight of the uncoated tablets.

In the following are given dimensions of marketed tablets containing calcium carbonate
Dimensions of calcium carbonate containing tablet

	Length [mm]	Height [mm]	Width [mm]
Calcipos-D swallowable (oval/capsule)	19.3	5.6	8.7
Calcipos-D chewing tablet (round)	17.2	7.0	—
Calcichew chewing tablet (round)	16.1	7.0	—
Ideos chewing tablet (quadratic)	19.6	4.8	19.6

The following non-limiting examples are meant to illustrate the present invention.

Legends to figures

Figure 1 shows the use of intra granular, extra granular sorbitol or no sorbitol as binder. Investigation of tablet hardness as a function of compression pressure.

Figure 2 shows the impact of compaction force on particle size distribution.

5 Figure 3 shows the impact on tablet hardness of variations in particle size distribution of granulate.

Figure 4 shows the variation in particle size of sorbitol. Investigation of tablet hardness as a function of compression pressure.

10 Figure 5 shows the variation in amount of sorbitol and addition of microcrystalline cellulose. Investigation of tablet hardness as a function of compression pressure.

Figure 6 shows the impact of moisture content of surrounding air on tablet hardness.

15 Figure 7 shows the impact on tablet hardness of addition of other sugar alcohols, that is maltitol.

Figure 8 shows the impact on tablet hardness of omitting lumb breaking of 38 μ m sorbitol.

20 Figure 9 shows the variation in granulate pad. Investigation of impact on vitamin D₃ Vitamin assay in samples drawn during tableting.

Figure 10 shows the impact on tablet hardness of admixing of Povidone K 30.

25 Figure 11 shows the impact of type and particle size of sugar alcohol. Scoralite is used as calcium source.

30 Figure 12 shows the impact of type and particle size of sugar alcohol. Merck 2064 is used as calcium source.

Figure 13 shows the impact of extra granular admixture of sorbitol in different particle sizes. Scoralite is used as calcium source.

35 Figure 14 shows the impact of granular particle size of intra or extra granular admixture of sorbitol. Scoralite is used as calcium source.

Figure 15. SEM photos of regularly shaped calcium carbonate crystals (Merck 2064 and Scoralite, respectively)

- 5 Figure 16. SEM photos of sugar alcohols having a micro structure (Isomalt and sorbitol, respectively)

Figure 17. SEM photos of sugar alcohols that do not have a micro structure (maltitol, xylitol and mannitol, respectively)

10

Figure 18. SEM photos of roller compacted material consisting of Scoralite and sorbitol and Merck 2064 and xylitol, respectively.

Figure 19. Compaction properties of sugar alcohols.

15

Figure 20. Stability using Scoralite 1B.

Figure 21. Stability using Merck 2064.

- 20 Figure 22. Impact of mixing time on crushing strength stability

Figure 23. DVS Mass plot showing the water up-take in the presence and absence of a superdisintegrant.

- 25 Figure 24 shows suitable design and dimensions of a tablet according to the invention.

Figure 25 shows how to break a tablet into two parts of essentially the same size by providing a pressure at both ends. The tablet has a design as shown in Figure 24.

- 30 **List of materials**

Raw material	Trade name	Vendor
Calcium carbonate	Scoralite 1B	Scora Watrigant, SA, France
	Merck 2064	Merck, Darmstadt, Germany

Sorbitol	Neosorb P100T Mean particle size: 110µm (coarse)	Roquette Freres, France
	Sorbidex P1666BO Mean particle size: 38µm (fine)	Cerestar
	Sorbidex P16656 Mean particle size: 300µm	
Xylitol	Xylitol CM50	Danisco Sweeteners
Isomalt	Isomalt ST-PF: 28 µm (fine)	Palatinit GmbH, Mannheim, Germany
	Isomalt DC100: 137µm (coarse)	
Mannitol	Mannitol 60	Roquette Freres, France
Maltitol	Maltisorb P90	Roquette Freres, France
Povidone K 30	Povidone K 30	BASF
Povidone K 90	Povidone K 90	BASF
Cellulose Microcrystalline Type M101	Cellulose Microcrystalline Type M101	Mingtai Chemical, Taiwan
Pregelatinized Maize Starch	Starch 1500	Colorcon
Crosscarmellose Sodium	Primellose	DMV International
Acesulfame Potassium	SweetMaster Ace Fine Grade	Brøste A/S, Denmark
Flavour lemon	Flavour Lemon Powder	Firmenich, Switzerland
Flavour granulate lemon		Nycomed
Flavour granulate orange		Nycomed
Aspartame	Ajinomoto powder	Multi Chem Wallinco (Norway)
D3 vitamin	D3-vitamin, Cholecalciferol 100	Roche
Magnesium Stearate	Magnesium stearate	Peter Greven, Netherlands
Hypromellose 15	Methocel E15	Dow
Talc	Talc	Luzenac, Italy
Propylene glycol	Propylene glycol	Lyondell Chemie, France

Glycerol distearat Type I EP	Precirol ATO 5	Gattefossé, France
---------------------------------	----------------	--------------------

Examples

Example 1

Investigation of the influence on tablet strength of Intra-granular admixing of sorbitol

The investigations were based on the following formulation:

Table 1. Formulation

1	Calcium Carbonate (Scoralite)	71.40%
10 2	Sorbitol (110µm)	22.28%
3	Povidone K30	2.08%
4	Aspartame	0.06%
5	Cholecalciferol - sieved 250 µm (Vitamin D ₃)	0.25%
6	Flavour granulate orange	3.60%
15 7	Magnesium Stearate	0.34%

Sorbitol was lump broken in a Cone Mill (Quadro U20) and afterwards premixed with Calcium Carbonate in a high-shear mixer (Diosna P250 at low Impeller speed and no chopper) for 60 sec.

The premix was granulated on a roller compactor (Gerteis 3W-Polygran), and the compacted granules was then mixed with Povidone K30, Aspartame, D₃ Vitamin and Flavour in a high-shear mixer (Diosna P250 at low impeller speed and no chopper) for 60 sec. Finally, lubrication with Magnesium Stearate was done a high-shear mixer (Diosna P250 at low impeller speed and no chopper) for 25 sec.

The roller compaction was based on a setup with knurled rollers and control. The key set up parameters are: Gap Width (GW), Force (F), Roller Speed (RS) and screen size.

The particulate material obtained was a granulate that was tabletted on a Fette PT1090 fully instrumented tablet press with a 16 mm round standard concave tablet design. Tablet weight was approximately 1,750 mg. All in-process weight and hardness data are obtained using a Schleuniger AT4.

In this example conditions for the roller compaction was the following:

Table 1: Roller compaction conditions

	H310001 sb. 10	H314301 sb. 02	H314301 sb. 08
GW, mm	3.5	2.0	3.0
F, kN/cm	12	8	20
RS, rpm	10	5	5
Screen size, mm	1.5	1.5	1.5
Sorbitol admixed	Intra granular	Extra granular	Extra granular

- 5 The impact on tablet hardness of having admixed sorbitol (having a mean particle size, determined by use of a Malvern laser sizer, of approx 110 µm) compared to not admixing the sorbitol is shown in Figure 1.

- 10 In Figure 1 it is shown that the presence of sorbitol leads to increased tablet hardness values when compared to tablets consisting solely of calcium carbonate. Furthermore, it is illustrated that admixing the sorbitol 110 µm Intra- or extra granular has the same impact on tablet hardness.

Example 2

- 15 **Impact on tablet strength of variation in roller compaction force**

This experiment was carried out according to Example 1 with the variations as described in Table 2.

Table 2: The actual values for GW, F, RS and screen size

	H328501 sb. 3	H328501 sb. 07	H328501 sb. 11
GW, mm	4.0	4.0	4.0
F, kN/cm	4	8	12
RS, rpm	15	15	15
Screen size, mm	1.5	1.5	1.5

20

Furthermore, the sorbitol had a mean particle size around 38 µm.

The resulting particle size distribution and hardness profiles are shown in Figure 2 and 3.

25

From Figures 2 and 3 it is illustrated that even though a variation in roller compaction force leads to a variation in particle size, the tablet hardness profiles remain unaltered. However, an increase in compaction force will improve flowability of the granulate due to a reduction in the fraction below 125 μm .

5

Example 3**Impact on tablet strength of variation in particle size of sorbitol**

This experiment was carried out according to Example 1 with the following variations:

10 The actual values for GW, F, RS and screen size were the following:

GW 3.5 mm,

F 12 kN/cm,

RS 10 rpm,

15 Screen size 1.5 mm.

Three qualities of sorbitol was used, having mean particle sizes around 11 μm or 38 μm or 110 μm . The 11 μm and 38 μm qualities were obtained by milling the 110 μm quality.

20

The tablet design was 14 mm round concave with double radius.

The impact of the variations in particle size of sorbitol is shown in Figure 4.

25 From Figure 4 it is seen that decreasing the size of sorbitol leads to markedly increased tablet hardness for fixed compression force.

Example 4

30 **Impact on tablet strength of variation in intra-granular concentration of sorbitol and presence of microcrystalline cellulose**

This experiment was carried out according to Example 1 with the following variations as described in Table 3 and Table 4. The roller compaction were in all cases carried out on calcium carbonate and sorbitol alone, where after the other excipients listed were admixed.

35

Table 3. The formulation used

	H335528	H404302	H407504
Calcium carbonate, Scoralite	67.5%	71.4%	80.1%
Sorbitol, 38 µm	21.1%	22.3%	15.5%
Mixing ratio - Calcium:Sorbitol	3.2:1	3.2:1	5.2:1
Cellulose Microcrystalline Type M101	8.6%		
Starch 1500	4.2%		3.4%
Acesulfam Potassium	0.1%		0.1%
Flavour Lemon	0.3%		0.5%
Povidone K30		2.1%	
Aspartame		0.1%	
Vitamin D3		0.3%	
Flavour granulate orange		3.6%	
Magnesium stearate	0.3%	0.3%	0.4%

Table 4: The actual values for GW, F, RS and screen size

	H335528	H404302	H407504
GW, mm	3.5	4.0	3.5
F, kN/cm	12	12	12
RS, rpm	15	15	3
Screen size, mm	1.5	1.5	1.5

Figure 5, which includes batch H310001 sb10 from Example 1 shows the impact on
5 tablet hardness when the amount and particle size of sorbitol used are varied. This
illustrates that it is important to have sorbitol distributed as completely as possible
between the calcium particles. Inappropriate distribution will be the result of too large a
particle size or too low a concentration. Furthermore, Figure 5 illustrates that the impact
of cellulose microcrystalline (mcc) on tablet hardness is minor compared to the
10 influence of sorbitol.

Example 5

**Impact on tablet strength of moisture content in the surrounding air when using
sorbitol as binder**

15 This experiment was carried out according to Example 1 with the following variations
as described in Table 5.

Table 5. The actual values for GW, F, RS and screen size

	H310001 sb. 11	H315501 sb. 02	H322801 sb. 02 dried
GW, mm	3.5	3.5	3.5
F, kN/cm	12	16	12
RS, rpm	10	10	10
Screen size, mm	1.5	1.5	1.5

Further, the tablet design was 14 mm round concave with double radius.

5 The manufacturing was carried out during winter and summer conditions. During winter condition RH in the surrounding air was below 50%, whereas in the summer period the RH was above 70 %.

The impact on tablet hardness of variation in moisture content in the surrounding air is shown in Figure 6.

10

Figure 6 shows that the granulate is very sensitive to moisture, when sorbitol having a mean particle size of 110 μm is used.

15 Tablets based on sorbitol having a mean particle size of approx. 38 μm did not show sensitivity towards the time of the year at which the tableting was carried out.

Example 6

Bulk density of roller compacted formulations containing a calcium salt

Changes in bulk density as a consequence of roller compaction are shown in Table 6.

20

Table 6. Changes in bulk density

Density mixture (g/cm ³)	Density roller compacted granulate (g/cm ³)
0.99	1.08

Based on data in the table above it is clear that the increase in density caused by the roller compaction process is minimal.

25

This experiment was carried out according to Example 1 with the following variations:

- Only the granulate was produced. The admixing of povidone 30, aspartame, D3 vitamin and flavour was omitted.
- The actual values for GW, F, RS and screen size were the following

5

GW,mm	3.5
F, kN/cm	12
RS, rpm	10
Screen size, mm	1.5

Example 7

Influence of variations in the type of binder used on tablet hardness

This experiment was carried out according to Example 1 with the following variations as described in Table 7 and Table 8. The roller compaction was in all cases carried out on calcium carbonate and either sorbitol or maltitol, where after the other excipients listed were admixed.

10

Table 7. The formulation used

	H335525	H335528
Calcium carbonate, (Scorallite)	75.3%	67.5%
Sorbitol, 38 µm		21.1%
Maltitol	13.3%	
Cellulose microcrystalline, type M101	6.6%	6.6%
Starch 1500	4.2%	4.2%
Acesulfame Potassium	0.1%	0.1%
Lemon flavour	0.3%	0.3%
Magnesium stearate	0.3%	0.3%

15

Table 8. The actual values for GW, F, RS and screen size

	H335525	H335528
GW, mm	3.5	3.5
F, kN/cm	12	12
RS, rpm	3	15
Screen size, mm	1.5	1.5

Further, the tablet design was capsule shaped 9.4 mm * 18.9 mm.

The resulting hardness profiles are shown in Figure 7.

- 5 From Figure 7 it is seen that the use of maltitol as binder does not impart as good binding properties as that obtained when sorbitol is employed.

Example 8

Impact on tablet hardness of non-optimal admixing of sorbitol

- 10 This experiment was carried out according to Example 1 with the variations as described in Table 9.

Table 9. The actual values for GW, F, RS and screen size were the following:

	H326501 sb. 11	G334701-a	G/H404301	G/H404302
GW, mm	4.0	3.5	4.0	4.0
F, kN/cm	12	12	12	12
RS, rpm	15	15	15	15
Screen size, mm	1.5	1.5	1.5	1.5
Sorbitol lump breaked	Yes	No	Yes	Yes

- 15 Sorbitol had a mean particle size about 38 µm.

Figure 8 shows the impact on tablet hardness of adding sorbitol that has not been lump breaked before the admixture.

- 20 From Figure 8 it is seen that lump breaking is important. Furthermore, this illustrates the importance of getting an optimal distribution of sorbitol particles between the calcium particles.

- 25 Having an optimal distribution, the tablet hardness is very reproducible as also shown in Figure 8.

Example 9

Investigation of D₃ vitamin assay of tablets based on Intra-granular admixing of fine particle sized sorbitol

This experiment was carried out according to Example 1 with the variations as described in Table 10.

5

Table 10: The actual values for GW, F, RS and screen size

	H328001 sb. 01	H328001 sb. 02
GW, mm	4.0	4.0
F, kN/cm	8	12
RS, rpm	15	15
Screen size, mm	1.25	1.5

Sorbitol had a mean particle size around 38 µm.

10 In Figure 9 the D3 vitamin assay results from sampling over 2 hours of compression has been illustrated. It can be seen that the admixing of a small amount of D3 vitamin is possible in production scale. The slopes of the trend lines are close to 0 and almost identical for the 2 batches tested in this example.

15 **Example 10**

Impact on tablet hardness of the admixing of the binder Povidone K 30, a typical example of a wet binder

This experiment was carried out according to Example 1 with the variations as described in Table 11 and Table12.

20

Table 11. The actual values for GW, F, RS and screen size

	H310002 sb. 17	H310002 sb. 19	H310003 sb 17	H310003 sb 19
GW, mm	3.5	3.5	3.5	3.5
F, kN/cm	8	8	8	8
RS, rpm	10	10	10	10
Screen size, mm	1.5	1.5	1.5	1.5

Table 12. Changes of the composition and tableting

	H310002 sb. 17	H310002 sb. 19	H310003 sb 17	H310003 sb 19
--	----------------	----------------	---------------	---------------

43

+/- Povidone K 30	+	+	-	-
Tablet design	16 mm round, concave	14 mm round, concave double radius	16 mm round, concave	14 mm round, concave double radius

Figure 10 shows that the admixing of dry Povidone K 30 has no beneficial impact on the tablet hardness.

5

Example 11

Impact on tablet hardness of variation in type of calcium carbonate and type and particle size of sugar alcohol

10 This experiment has been carried out as described below:

In all the below described experiments 1 - 24 the amount of calcium salt is 76.22 % w/w of the final tablet mass, the amount of sugar alcohol is 23.78% w/w, with the exception of experiments 4 and 20 at which the 23.78% w/w of sugar alcohol is

15 replaced with 14.63% w/w of sugar alcohol and 9.15% w/w of Precirol. The actual type of calcium source and the type of sugar alcohol is described in Table 13.

Table 13, types of calcium and sugar alcohol source

Experiment no.:	Calcium salt Source	Sugar alcohol, source and ps*	Sugar alcohol Figure legend
1	Scoralite	Sorbitol, 38 µm	Sorb38
2	Scoralite	Sorbitol, 110 µm	Sorb110
3	Scoralite	Xylitol, 34 µm	Xyli34
4	Scoralite	Xylitol, 34 µm and Precirol	Xyli34P
5	Scoralite	Isomalt, 28 µm	Isom28
6	Scoralite	Isomalt, 137 µm	Isom137
7	Scoralite	Mannitol, 48 µm	Mann48
8	Scoralite	Maltitol, 31µm	Malt31
17	Merck 2064	Sorbitol, 38 µm	Sorb38
18	Merck 2064	Sorbitol, 110 µm	Sorb110

19	Merck 2064	Xylitol, 34 µm	Xyli34
20	Merck 2064	Xylitol, 34 µm and Predrol	Xyli34P
21	Merck 2064	Isomalt, 28 µm	Isom28
22	Merck 2064	Isomalt, 137 µm	Isom137
23	Merck 2064	Mannitol, 48 µm	Mann48
24	Merck 2064	Maltitol, 31 µm	Malt31
25	Scoralite	Sorbitol, approx. 300 µm	Sorb300
26	Scoralite	Sorbitol, 38 µm	Sorb38

*: ps: mean particle size ($d(v,0.5)$) determined by use of a Malvern Mastersizer)

The calcium salt and the sugar alcohol are mixed in a total amount of 6 kg in a Fiedler high shear mixer. The sugar alcohol is sieved through sieve size 300 µm prior to mixing. The mixing of 6 kg is done twice and the total yield of 12 kg is mixed in a planetary mixer. Thereafter, the mixtures are roller compacted (intra granular sugar alcohol) using the following values for GW, F, RS and screen size. (For the experiments 25 – 26 the sugar alcohol is admixed by hand *after* roller compaction has been carried out (extra granular sugar alcohol)).

GW: 3.5 mm
F: 12 kN/cm
RS: 5 rpm
Screen size 1.5 mm

The compactate is admixed with 0.34 % w/w of magnesium stearate.

Compression is carried out on a Fette 1090 using a 18.9 mm x 9.4 mm capsule shaped punch design and a theoretical tablet mass of 1683 mg. For each experiment a correlation between tablet compression force and crushing strength is found. The crushing strength has been measured by use of a Schleuniger Autotest 4 and $n = 20$. The resulting hardness profiles are shown in Figures 11–13.

From Figures 11–12 it is seen that for both the Scoralite and Merck 2064 calcium carbonates intra granular admixed fine particular sorbitol or Isomalt results in tablets with a much higher crushing strength than can be obtained with xylitol, mannitol, maltitol or coarse particular sorbitol and Isomalt. Furthermore it was observed during

the experiment that the use of mannitol, xylitol or maltitol leads to tablets with a tendency of capping.

Without being bound by theory the impact of different sugar alcohols on tablet crushing strength can be described as being dependent on their binding properties and distribution throughout the tablet. The distribution of the sugar alcohol throughout the tablet is crucial, as regular shaped calcium carbonate crystals, see Figure 15, are not likely to establish the adherence necessary for obtaining a coherent tablet. Sugar alcohols capable of obtaining a homogeneous distribution throughout the tablet are especially suitable. Examples of such sugar alcohols are sorbitol and isomalt as illustrated in Figure 16 where it is shown that the individual crystals of sorbitol and isomalt have a micro structure or a non-compact micro structure, i.e. the individual crystals have some deformation capacity to be squeezed between other kinds of particles. This is in contrast to the crystals of mannitol, maltitol and xylitol where the same kind of micro structure cannot be found, as illustrated in Figure 17. This micro structure is assumed facilitate a further distribution throughout the tablet by breakage during the tablet compression. The distribution of sugar alcohol made possible by this micro structure is shown in Figure 18. Therefore, calcium carbonate containing tablet comprising sugar alcohols with the described micro structure are much more likely to be coherent tablets, with a satisfactory crushing strength, than tablet based on sugar alcohols without the described micro structure.

However, even if a micro structure is present it is required that the particles of the sugar alcohols are sufficiently small which is illustrated in Figure 11 and 12 where it can be seen that fine particular sorbitol and isomalt results in tablets with a much higher crushing strength than can be obtained with coarser particles.

Based on the above discussions of the importance of particle size and micro structure of sugar alcohols the results shown in Figure 13 can easily be explained. Even though tablets illustrated by the curve Sorb300 are based on the teaching of Pharmaceutical Technology Vol 1 (Tabletting technology, editor M. H. Rubinstein), where instant sorbitol having a particle size distribution of 60 – 90% between 212 – 500 µm is admixed as extra granular sugar alcohol, the crushing strength is extremely low even at high compression forces. Crushing strength can be markedly increased by the use of sorbitol with a finer particle size, see Figure 13 (curve Sorb38). Even though the different punch design of Example 1 makes a direct comparison difficult it is illustrated

than when using sorbitol of a 110 µm quality there is no difference between intra and extra granular admixture of sorbitol. Therefore, when using sorbitol as extra granular sugar alcohol the particle size is very critical. This also applies for other sugar alcohols.

5 However, the compaction of pure calcium carbonate results in a granulate with a very low binding capacity, as illustrated by the very large fraction below 125 µm seen in Figure 14. This means that by adding sugar alcohol extra granularly instead of intra granularly the final mixture for tableting will have extremely poor flow properties which will make tableting in production scale very difficult.

10

Furthermore it can be seen from Figure 11 that the addition of Precirol increases the crushing strength without changing the sensitivity of the crushing strength to changes in main compression force, that is Precirol is less optimal as a binder.

15 **Example 12**

Test of compactability of different sugar alcohols

Tablets comprising sorbitol 110 µm, sorbitol 38 µm, isomalt 27µm, maltitol, mannitol or xylitol were compressed on an Instrumented Fette Exacta 1/F single punch tablet press, only maximum compression force on the upper punch was recorded.

20 Before the compression of each tablet the punch tips and the die bore were lubricated with a 5% suspension of magnesium stearate in acetone. The acetone was allowed to evaporate before compression of the tablet.

25 The sugar alcohol was weighed, transferred to the die bore and then compressed, see Table 14. Immediately after ejection the tablet was tested for crushing strength.

Table 14

Sugar alcohol	Trade name	Tablet weight
Sorbitol	Neosorb P100T	530 mg
	Sorbidex P1866BO	400 mg
Isomalt	Isomalt ST-PF	400 mg
Maltitol	Maltisorb P90	400 mg
Mannitol	Mannitol 60	400 mg

47

Xylitol	Xylitol CM50	400 mg
---------	--------------	--------

It was assumed that the obtained tablet crushing strengths of the sugar alcohols are substantially independent of particle size and this was tested using sorbitol having two different mean particle sizes, 38 μ m and 110 μ m. From Figure 19 (each point is the average of three measurements) it is seen that the assumption was correct. Therefore, test of particle size was not repeated for the other sugar alcohols.

From Figure 19 it can be seen that sorbitol has the best compactability resulting in the steepest slope of the correlation between compression force and crushing strength. Sorbitol is followed by isomalt whereas maltitol, mannitol and xylitol have a very poor compactability. These results support the results discussed in Example 11 and Figures 17-18. Therefore, it can be concluded that sugar alcohols having a polycrystal structure results in stronger tablets when compressed than sugar alcohols without a polycrystal structure.

15

Example 13

Impact on tablet crushing strength stability of variation of calcium carbonate and type and particle size of sugar alcohol

Tablets according to Example 11 were manufactured. Tablets with an initial crushing strength between 70 N to 100 N were stability tested. The conditions for the stability testing were storage in open petri dishes at 25 °C/60 % (25/60) relative humidity (RH) for 14 days. The crushing strength was tested just before the stability test was started and after 2 days, 7 days and 14 days. The crushing strength was measured by use of a Schleuniger-2E Hardness tester, n = 10.

25

Crushing strength stability is shown in Figures 20-21.

From Figures 20 and 21 it is seen that for both the Scoralite and Merck 2064 calcium carbonates intra granularly admixed fine particular sorbitol or isomalt (both fine and coarse) results in tablets with a satisfactory stability of crushing strength. However the use of coarse sorbitol results in tablets with a decrease in crushing strength during storage in open petri dishes at 25 °C/60% RH.

Possible explanations for the observed differences in stability of tablets containing coarse sorbitol or either fine sorbitol or isomalt (both fine and coarse) could be the

35

following: In order to obtain sorbitol containing tablets with the desired initial crushing strength a considerably higher main compression force was needed for tablets containing coarse sorbitol compared to fine. Even though the tablets based on coarse sorbitol were less porous, the crushing strength declined considerably during the first two days of stability testing. This could be caused by a much less homogeneous distribution of the coarse sorbitol in the tablet.

For isomalt the use of either fine or coarse particles in both cases leads to tablets with satisfactory crushing strength stability. This could be caused by the fact that isomalt is considerably less hygroscopic compared to sorbitol.

Example 14

Manufacture of calcium carbonate containing tablets

Tablets were manufactured according to Example 1 with the below described exceptions. The roller compaction was in all cases carried out on calcium carbonate and sorbitol, where after the other excipients listed were admixed. The film liquid was applied as described below.

Tablet formulation:

Table 15

Raw material	Amount per tablet			
	2 [mg]	[%]	3 [mg]	[%]
Calcium carbonate Scoralite	1250	72.2	1250.0	71.9
Sorbitol P 1666B0	385.5	22.3	385.5	22.2
Cellulose microcryst Type 101	75	4.3	75	4.3
Acesulfam Potassium	1	0.1	1	0.1
Flav. Lemon Powder			7.5	0.4
Magnesium stearate	6	0.3	6	0.3
Tablet weight [mg]	1717.5		1725.0	
Film liquid *				
Hypromellose 15	7.16	0.4	7.19	0.4
Talc	4.30	0.2	4.31	0.2
Propylene glycol	1.43	0.1	1.44	0.1
Water, purified	130.28		130.81	

The granulate was compressed on a Fette PT1090 using capsule shaped punches (9.4 mm x 18.9 mm).

5 The film liquid were applied on the tablets in an Accella Coater 150 (Manesty Inc.), by use of the following parameters:

- * Inlet air temperature 50 °C
- * Outlet air temperature 45 °C
- * Pan rpm 2.2
- 10 * batch size 75 kg

The obtained tablets had a crushing strength of 133 N and a disintegration time below 12 minutes.

15 **Example 15**

Manufacture of calcium carbonate containing tablets

A granulate was manufactured according to Example 14 with the following exceptions:

Table 16

Raw material	Amount per tablet [mg]	Amount per tablet [%]
Calcium carbonate, Scoralite	1250.0	72.26
Sorbitol 38µm	385.0	22.26
Cellulose microcryst. Type 101	56.0	3.24
Croscarmellose sodium	20.0	1.16
Magnesium stearate	6.0	0.35
Acesulfame Potassium	1.0	0.06
Flavour lemon powder	7.5	0.43
D3-vitamin	4.4	0.25
Total	1729.9	100.00
Coating liquid		
Hypromellose 15	7.2	
Talc	4.3	
Propylene glycol	1.4	

50

Water, purified	131.2	
Total	1742.9	

The granulate was compressed on a Fette PT 2090 using capsule shaped punches (9.4 mm x 18.9 mm).

5 The tablets were coated in an O'Hara FC-680 (O'Hara), by use of the following parameters:

- * Inlet air temperature 50 °C
- * Product temperature 45 °C
- 10 * Pan rpm 2.0
- * Process air flow 8000 m³
- * Liquid flow rate 300 g/min
- * batch size 600 kg

15 The obtained tablets had a crushing strength of 135 N and a disintegration time below 2 minutes.

Example 16

Impact on sensoric properties of the use of sugar alcohols and flavours

20

Kalcipos®-D

Ingredients according to the manufacturer:

- Calcium carbonate
- Vitamin D₃
- 25 - Maltodextrin
- Crosscarmellose sodium
- Gelatine
- Sucrose
- Malze starch
- 30 - Colloidal sillicium dioxde
- Magnesium stearate
- Hypromellose
- Macrogol 6000
- Paraffin

- Hydrated soya bean oil
- Hydrated cottonseed oil

Sensorial comparison has been performed between the above described Kalcipos[®]D
5 and tablets manufactured as described in Example 15.

The test has been performed as a paired comparison test in accordance with ISO –
5495, by use of 8 trained persons. This will show whether there is a significant
difference between the reference (Kalcipos[®]D) and the tablets of Example 15, at a five
10 % level.

The products have been compared with respect to the following properties:

- * Sweetness
- 15 * Lemon flavour
- * Chalkiness

The results conformed a significant difference with respect to all three properties
showing more sweetness, more lemon flavour and less chalkiness for the tablets of
20 Example 15 when compared to Kalcipos[®]-D.

Example 17

Manufacture of calcium carbonate containing tablets

Tablets were manufactured according to Example 14 with the following formulations:
25

Table 17

Raw material	[% w/w]
Calcium carbonate, Scoralite	60 - 94
Sorbitol 38µm or Isomalt 27µm	5 - 30
Cellulose microcryst Type 101	0 - 10
Crosscarmellose sodium	0 - 5
Acesulfam Potassium	0.1
Flav. Lemon Powder 501162	0 - 2
Magnesium stearate	0.3 - 1

The individual amounts are adjusted so that each composition contains 1250 mg calcium carbonate and that the total amount does not exceed 100%. Tablets are compressed by use of punch design like:

- 5
 - * Round shallow concave 16 mm
 - * Round compound cup 14 mm
 - * Capsule shaped 9.4 x 18.9 mm
 - * Capsule shaped 8.6 x18.9 mm
- 10on a Fette PT 2090 achieving tablets with a crushing strength above 70 N and a disintegration time below 15 minutes for tablets containing croscarmellose sodium in an amount of approximately 0.5 % or more (such tablets are meant for the oral route by swallowing). Optionally a standard water soluble coat (such as a traditional coating known by a person skilled in the art) can be applied to the tablets, in which case the
- 15disintegration time should be below 30 minutes.

If tablets only are meant for chewing the disintegration time is not relevant.

Example 18

- 20Investigation of the impact of different production methods on the size of calcium carbonate tablets
- This experiment was carried out in large production with a batch size of approx. 40.000 tablets. The experiment was performed in order to investigate whether the technique used for manufacturing granulate for the product had any impact on tablet dimensions
- 25especially the tablet height.

The techniques in question were:

- i) Fluid bed granulation, and
- ii) Roller compaction.

30

	Raw material	Fluid bed	Roller compaction
		Batch 1 per 1000 tabl. [g]	Batch 2 per 1000 tabl. [g]
I	Calcium carbonate Scorallite	1250.0	1250.0
II	Sorbitol 38µm	-	385.5

III	Sorbitol 110µm	390.0	-
IV	Povidone K 90	36.4	-
V	Cellulose microcrystalline Type 101	-	75.0
VI	Acesulfam Potassium	-	1.0
VII	Aspartame	1.0	-
VIII	Flavour lemon	-	7.5
IX	Flavour granulate lemon	50.68	-
X	Magnesium stearate	6.0	6.0
XI	Purified water	73.0	-
	Tablet weight	1734.08	1725.0

Manufacture of batch 1:

The granulating fluid is manufactured by dissolving IV in XI. III is passed through a suitable screen and mixed with I in a Glatt fluid bed granulator. The powder mixture is granulated by spraying the granulating fluid on the powder bed while the fluidizing process is ongoing. The remaining parts of the excipients VII, IX and X are admixed to granulate and tablets are compressed by use of a Fette PT1090 and capsule shaped punch design (9.4 x 18.9 mm).

10 Manufacture of batch 2

II is passed through a suitable screen and mixed together with I in a 220 l high shear mixer for 1 min at impeller speed 110 rpm and chopper speed 1500 rpm.

The powder mixture is granulated using a roller compactor according to example 1.

The remaining excipients V, VI, VIII and X are admixed by use a high shear mixer (Diosna P250) with low Impeller speed no chopper for 60 seconds and finally tablets are compressed by use of a Fette PT1090 and capsule shaped punch design (9.4 x 18.9 mm).

	Compression force [kN]	Tablet height [mm]	Tablet length [mm]
Batch 1	19.9	7.40	19.04
Batch 2	20.9	7.16	19.07

Comparison of batch 1 and 2 shows that the lowest tablet height is obtained by roller compaction.

5

Example 19

Stability of calcium carbonate tablets

This experiment was carried out in large production with a batch size of approx. 693,000 tablets. 3 batches were manufactured.

10

The experiment was performed in order to investigate the stability of coated tablets in open petri dishes and the reproducibility of crushing strength for three mixing intervals.

Composition: Amounts per tablet

Table 18

Raw material	[mg]	[%]
Calcium carbonate, Scoralite	1250	72.26
Sorbitol 38µm	385	22.26
Cellulose microcrystalline, type M101	56.0	3.24
Crosscarmellose sodium	20.0	1.16
Acesulfam Potassium	1.0	0.06
Flavour Lemon	7.5	0.43
D3 vitamin	4.4	0.25
Magnesium stearate	6.0	0.35
Tablet weight [mg]	1729.9	
Coating		
Hypromellose 15	7.2	
Talc	4.3	
Propylene glycol	1.4	
Water, purified	131.2	
Total weight [mg]	1742.9	

The batch was manufactured according to the following description:

Premixing and roller compaction

5 Calcium Carbonate is added to a tumble mixer.

Sorbitol is sieved through screen size 2.0 mm and is transferred to the tumble mixer

Calcium carbonate and sorbitol are premixed in the tumble mixer. Mixing time 15 minutes, speed 6 rpm.

10 The pre-mix is roller compacted with knurled rollers, screen size 1.5 mm. Settings: Gap 3.5 mm, Force 12 kN/cm, Roller speed 15 rpm.

Mixing

15 The rest of the excipients, with the exception of magnesium stearate were admixed to the granulate in a tumble mixer using speed 6 rpm and mixing time for the 3 batches were according to Table 19.

Table 19: Mixing Intervals

	Batch 1	Batch 2	Batch 3
Mixing time	20 minutes	30 minutes	40 minutes

20 Magnesium stearate were admixed for 5 minutes, speed 6 rpm.

Tabletting

The granulate is compressed on a Fette 2090 tablet press by use of a capsule shaped punch design (18.9 x 9.4mm) achieving a crushing strength of 110 N.

25 **Coating**

Coating parameters is as described in Example 15.

The amount of film applied is corresponding to a theoretical weight gain of 0.75 %.

Stability studies in open petri dishes stored at 25 °C/60 % RH have been performed.

30 The results are shown in Figure 22. Even though sorbitol having a mean particle size of 38 µm has been used a decrease is seen. This decrease is similar to that of tablets based on sorbitol 110 µm from Example 13. The decrease is due to the addition of extra excipients. However, the crushing strength is still sufficiently high to allow handling and therefore acceptable.

Example 20

Impact of super disintegrant on water absorption

A mixture of 72.26 % calcium carbonate (Scorallite) and 22.26 % sorbitol (38 µm) were

5 Roller compacted as described in Example 18.

The roller compacted granulate was admixed the following ingredients:

Table 20. Composition of test 1 and 2 based on content of single tablets:

	Excipients	Test 1	Test 2
I	Roller compacted granulate from example 18	1635.5 mg	1635.5 mg
II	Cellulose microcrystalline Type 101	75.0 mg	75.0 mg
III	Croscarmellose sodium	17.3 mg	
VI	Magnesium stearate	6.0 mg	6.0 mg
	Tablet Weight:	1733.8 mg	1716.5 mg

10

Tablets are compressed by use of capsule shaped punch design (9.4 x 18.9 mm)

Coating of the tablets is carried out based on the following composition

	Excipients	% (w/w)
I	Hypromellose 15	2.5
II	Talkum	1.5
III	Propylene Glycol	0.5
IV	Purified water	95.5

20

Coating is carried out in a lab scale coater (Combi Cota, Niro, Denmark) using the following parameters:

Inlet air temperature: 48 - 50°C

Liquid flow rate 3 – 4 gram/min

25 Spray pressure: 2 bar

The tablets were tested in a DVS (Dynamic Vapour Sorption) equipment (Surface Measurement System, UK) at 25°C and 60% RH. Each test was based on 5 tablets. The result is shown in Figure 23. From Figure 23 it can be seen that the addition of a superdisintegrant only results in a minor increase in water absorption meaning that only

5 minor impact on stability of tablet technical properties is to be expected from the addition of a superdisintegrant.

CLAIMS

1. A particulate material comprising one or more regularly shaped calcium-containing compounds as an active substance and one or more pharmaceutically acceptable sugar alcohols having a micro structure.
- 5 2. A particulate material according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol - when compressed into tablets containing 100% w/w of the sugar alcohol - has a slope of correlation between crushing strength (measured in N) and compression pressure (measured in N) of 7×10^{-3} or more such as, e.g., in a range of
10 from about 10×10^{-3} to about 30×10^{-3} .
3. A particulate material according to claim 1 or 2, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol has binding properties.
- 15 4. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the one or more calcium-containing compound is in the form of crystals having a specific surface area below $1.5 \text{ m}^2/\text{h}$ such as, e.g., $1.3 \text{ m}^2/\text{h}$ or less, $1.1 \text{ m}^2/\text{h}$ or less, $0.9 \text{ m}^2/\text{h}$ or less, $0.7 \text{ m}^2/\text{h}$ or less.
- 20 5. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the concentration of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol in the particulate material is at least about 5% w/w such as, e.g., at least about 10% w/w, at least about 15% w/w or at least about 20% w/w.
- 25 6. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size of at the most about $150 \mu\text{m}$ such as, e.g., at the most about $110 \mu\text{m}$, at the most about $100 \mu\text{m}$, at the most about $90 \mu\text{m}$, at the most about $80 \mu\text{m}$, at the most about $70 \mu\text{m}$, at the most about $60 \mu\text{m}$, at the most about $50 \mu\text{m}$, at the most about $40 \mu\text{m}$, at the most
30 about $30 \mu\text{m}$, at the most about $20 \mu\text{m}$ or about $10 \mu\text{m}$.
7. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5 to about $150 \mu\text{m}$ such as, e.g., from about 5 to about $110 \mu\text{m}$ or
35 from about 5 to about $80 \mu\text{m}$.

- 37
8. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the sugar alcohol is sorbitol or Isomalt or mixtures thereof.
9. A particulate material according to claim 8, wherein the sugar alcohol is sorbitol.
- 5 10. A particulate material according to claim 9, wherein the mean particle size is in a range of from about 25 to about 50 μm such as, e.g., from about 35 to about 45 μm or from about 30 to about 45 μm .
- 10 11. A particulate material according to claim 8, wherein the sugar alcohol is Isomalt.
12. A particulate material according to claim 11, wherein the mean particle size is in a range of from about 20 to about 50 μm such as, e.g., from about 25 to about 35 μm or from about 20 to about 35 μm .
- 15 13. A particulate material according to any of the preceding claims comprising a sugar alcohol selected from the group consisting of mannitol, xylitol, maltitol, Inositol, lactitol, and mixtures thereof.
- 20 14. A particulate material according to any of the preceding claims comprising a mixture of sorbitol and xylitol.
15. A particulate material according to claim 14, wherein the weight ratio between sorbitol and xylitol is in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5 such as, e.g., about
- 25 1:1.
16. A particulate material according to any of the preceding claims comprising a mixture of Isomalt and xylitol.
- 30 17. A particulate material according to claim 16, wherein the weight ratio between Isomalt and xylitol is in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5 such as, e.g., about 1:1.
18. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the
- 35 calcium-containing compound is a calcium salt.

19. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the calcium salt is calcium carbonate.
20. A particulate material according to claim 19, wherein calcium carbonate has a shape and a mean particle size corresponding to that of Scorallite 1B or Merck 2064.
21. A particulate material according to claim 20, wherein calcium carbonate is Scorallite 1B or Merck 2064.
22. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the content of the calcium-containing compound in the particulate material is in a range of from about 40% to about 100% w/w such as, e.g., from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w or at least about 75% w/w.
23. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein a SEM photo of the particulate material - when compressed into a tablet - shows that a surface of a deformed particle of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol is in close contact with surfaces of the crystals of the one or more calcium-containing compound.
24. A particulate material according to any of the preceding claims further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients or additives, or one or more therapeutically, prophylactically and/or diagnostically active substances.
25. A particulate material according to any of the preceding claims further comprising vitamins or minerals such as vitamin D or a vitamin K or Magnesium.
26. A particulate material according to any of the preceding claims comprising one or more second calcium-containing compounds selected from the group consisting of calcium citrate, calcium lactate, calcium phosphate including tricalcium phosphate, calcium gluconate, bisglycino calcium, calcium citrate maleate, hydroxyapatite including solvates, and mixtures thereof.
27. A particulate material according to any of the preceding claims that has such a flowability that - when tablets are prepared from the particulate material optionally admixed with at the most 10% w/w such as, e.g. at the most about 7.5% w/w or at the

most about 5% w/w of a glidant using a tableting machine operating at at least 300 tablets per min - the mass variation of the tablets obtained fulfils the requirements given in Ph. Eur.

- 5 28. A particulate material according to claim 27, wherein the dwell time during the preparation of the tablets is at the most about 1 sec.

29. A particulate material according to any of the preceding claims containing from about 60 to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5 to
10 about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

30. A particulate material according to any of the preceding claims containing from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the
15 calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

- 20 31. A particulate material according to claim 30 containing from about 65% to about 80% w/w such as, e.g., from about 70% to about 75% w/w of the calcium-containing compound and from about 15% to about 25% w/w such as, e.g., from about 20 to about 25% w/w of sorbitol or isomalt or mixtures thereof.

- 25 32. A solid dosage form comprising a particulate material defined in any of claims 1-31 and, optionally, one or more pharmaceutically acceptable excipients or additives.

33. A solid dosage form according to claim 32 for oral administration.

- 30 34. A solid dosage form according to claim 32 or 33 in the form of a single unit or a multiple unit dosage form.

35. A solid dosage form according to claim 34 in the form of tablets, capsules, sachets, beads, pellets or the like.

35

36. A solid dosage form according to claim 35 in the form of tablets.

37. A solid dosage form according to claim 36, wherein the tablets have a shape and dimensions essentially as shown in Figure 24 herein.

5 38. A solid dosage form according to any of claims 32-37 containing an amount of the one or more calcium-containing compounds corresponding to from about 250 to about 1000 mg calcium.

10 39. A solid dosage form according to any of claims 32-38, wherein the amount of the one or more calcium-containing compounds corresponds to from about 400 to about 600 mg calcium.

15 40. A solid dosage form according to any of claims 32-39, wherein the total concentration of the one or more calcium-containing compound in the dosage form is in a range of from about 40% to about 99% w/w such as, e.g., from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w.

20 41. A solid dosage form according to any of claims 32-40, wherein the total concentration of the particulate material contained in the dosage form is from about 65% to about 100% w/w such as, e.g., from about 70% to about 98% w/w, from about 75% to about 95% w/w, from about 80% to about 95% or from about 85% to about 95% w/w.

25 42. A solid dosage form according to any of claims 32-41 containing from about 60% to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5% to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

30 43. A solid dosage form according to any of claims 32-42 containing from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active
35 substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

44. A solid dosage form according to any of claims 32-43, wherein a SEM photo of a fractured surface of the solid dosage form shows that a surface of a deformed particle of sugar alcohol is in close contact with surfaces of the crystals of the one or more calcium-containing compound.

5

45. A solid dosage form according to any of claims 32-44 in the form of tablets, wherein the crushing strength of the tablets when stored in open petri dishes at 25 °C and 60% RH at the most changes 50% such as, e.g. at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% during a
10 time period that starts 5 days after manufacture and runs during the remaining storage period one month preferable 3 months.

46. A solid dosage form according to any of claims 32-45 in the form of a chewable, suckable and/or swallowable tablet.

15

47. A solid dosage form according to claim 46, which has an acceptable taste with respect to sweetness, flavour and chalkiness when tested by a professional/skilled sensory test panel of at least 6 persons.

20 48. A solid dosage form according to any of claims 32-47 comprising a sweetener selected from the group consisting of dextrose, fructose, glycerin, glucose, isomalt, lactitol, lactose, maltitol, maltose, mannitol, sorbitol, sucrose, tagatose, trehalose, xylitol, alitame, aspartame, acesulfam potassium, cyclamic acid, cyclamate salt (e.g. calcium cyclamate, sodium cyclamate), neohesperidine dihydrochalcone, thaumatin,
25 saccharin, saccharin salt (e.g. ammonium saccharin, calcium saccharin, potassium saccharin, sodium saccharin), and mixtures thereof.

49. A process for the preparation of a particulate material as defined in any of claims 1-31, the process comprises roller compaction of a composition comprising a regularly
30 shaped calcium-containing compound and one or more pharmaceutically acceptable sugar alcohols having a micro structure.

50. A process according to claim 49, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol - when compressed into tablets containing 100% w/w of the sugar alcohol - has
35 a slope of correlation between crushing strength (measured in N) and compression

pressure (measured in N) of 7×10^{-3} or more such as, e.g., in a range of from about 10×10^{-3} to about 30×10^{-3} .

51. A process according to claim 49 or 50, wherein the pharmaceutically acceptable
5 sugar alcohol has blinding properties.

52. A process according to any of claims 49-51, wherein the one or more calcium-
containing compound is in the form of crystals having a rounded or a cubic shape.

10 53. A process according to any of claims 49-52, wherein the calcium-containing
compound is a calcium salt.

54. A process according to any of claims 49-53, wherein the calcium salt is calcium
carbonate.

15

55. A process according to claim 54, wherein calcium carbonate has a shape and a
mean particle size corresponding to that of Scoralite 1B or Merck 2064.

20 56. A process according to claim 55, wherein calcium carbonate is Scoralite 1B or
Merck 2064.

57. A process according to any of claims 49-56, wherein the concentration of the
pharmaceutically acceptable sugar alcohol in composition that is subject to roller
compaction is at least about 5% w/w such as, e.g., at least about 10% w/w, at least
25 about 15% w/w or at least about 20% w/w.

58. A process according to any of claims 49-57, wherein the pharmaceutically
acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size of at the most about 150
 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most about 100 μm , at the most
30 about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60
 μm , at the most about 50 μm such as, e.g. about 40 μm .

59. A process according to any of claims 49-58, wherein the pharmaceutically
acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5
35 to about 150 μm such as, e.g., from about 5 to about 110 μm or from about 5 to about
80 μm .

60. A process according to any of claims 49-59, wherein the sugar alcohol is sorbitol or isomalt or mixtures thereof.

5 61. A process according to claim 60, wherein the sugar alcohol is sorbitol.

62. A process according to claim 61, wherein the mean particle size of sorbitol is in a range of from about 25 to about 50 μm such as, e.g., from about 35 to about 45 μm .

10 63. A process according to claim 60, wherein the sugar alcohol is isomalt.

64. A process according to claim 63, wherein the mean particle size of isomalt is in a range of from about 20 to about 50 μm such as, e.g., from about 25 to about 35 μm .

15 65. A process according to any of claims 49-64, wherein the composition that is subjected to roller compaction contains from about 60 to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5 to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

20

66. A process according to any of claims 49-65, wherein the composition that is roller compacted contains from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable

25 sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

67. A process according to claim 66, wherein the composition contains from about 65% to about 80% w/w such as, e.g., from about 70% to about 75% w/w of the calcium-containing compound and from about 15% to about 25% w/w such as, e.g., from about 20 to about 25% w/w of sorbitol or isomalt or mixtures thereof.

30

68. A process according to any of claims 49-67, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed is lump broken before admixing it with the calcium-containing compound.

35

69. A process according to any of claims 49-68 further comprising a step of admixing to the composition that has been subjected to roller compaction one or more pharmaceutically acceptable excipients or additive and/or one or more active substance.
70. A process according to any of claims 49-69 further comprising a step of shaping the particulate material obtained into a solid dosage form.
71. A process according to claim 70, wherein the solid dosage form is as defined in any of claims 32-48.
72. A process for preparing a tablet comprising a calcium-containing compound, the process comprises
- i) preparing a particulate material as defined in any of claims 1-31 or 49-71,
 - ii) optionally admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients or additive and/or one or more active substances, and
 - iii) compressing the material into tablets.
73. A process according to claim 72, wherein the compression in step iii) is performed at a compression force that is adjusted with respect to the diameter and the desired height of the tablet so that the compression force applied is at the most about 80 kN such as, e.g., at the most about 70 kN, at the most 60 kN, at the most 50 kN, at the most about 40 kN, at the most about 30 kN or at the most about 20 kN when tablets having a diameter of about 16 mm and a resulting height of at the most about 10 mm such as, e.g., about 9 mm, about 8 mm or about 7 mm are obtained.
74. A process according to claims 72 or 73 for the preparation of a tablet comprising
- i) calcium carbonate
 - ii) sorbitol and/or Isomalt,
 - iii) a vitamin D, and
 - iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.
75. A process according to claim 74, wherein the tablet comprises
- i) from about 50% to about 90% w/w of calcium carbonate,
 - ii) from about 5 to about 30% w/w of sorbitol and/or isomalt,

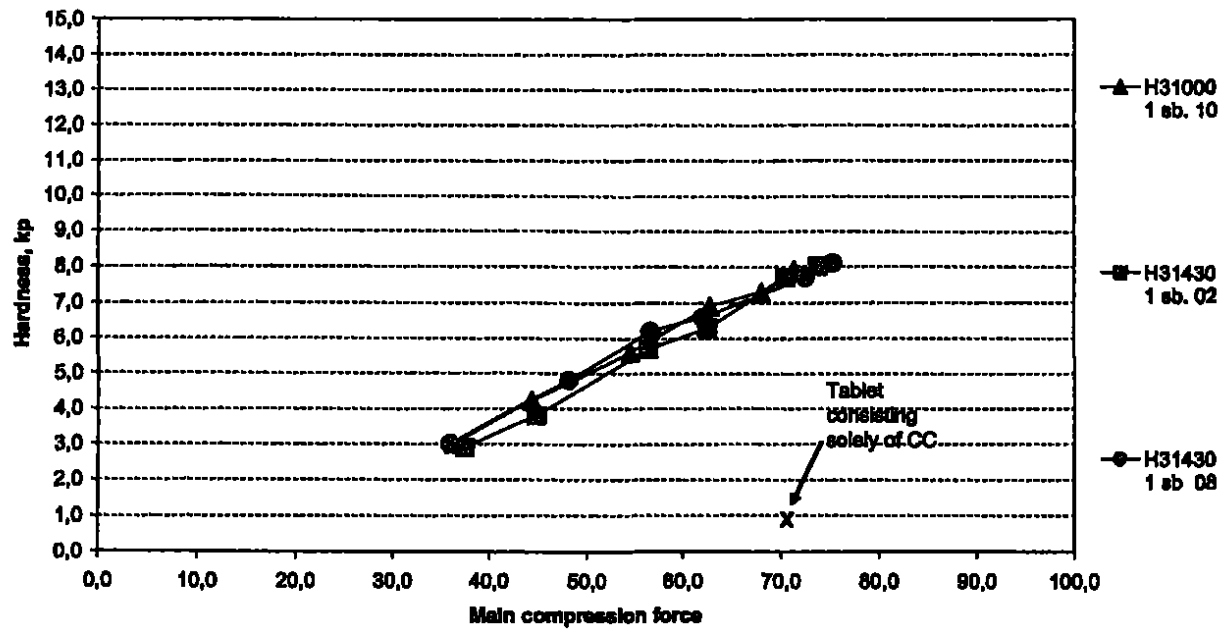
~~07~~

iii) from about 0.01 to about 1% w/w of a vitamin D, and
iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients
with the proviso that the total amount of ingredients corresponds to about 100% w/w.

42

1/25

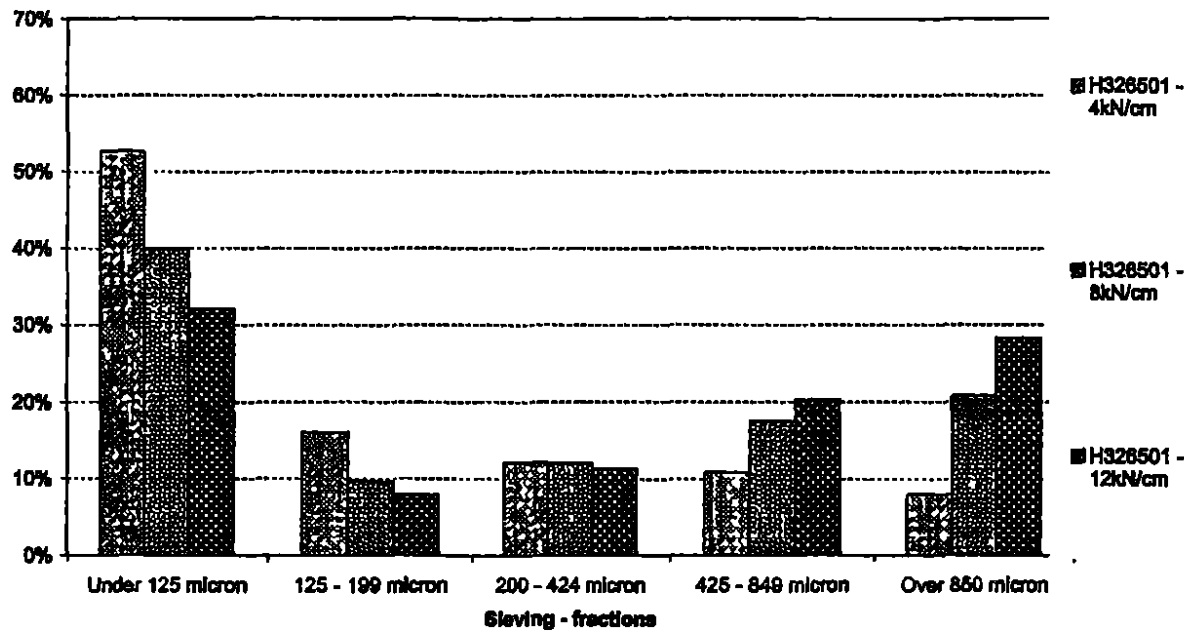
Figure 1
Use of intra-granular, extra granular sorbitol or no sorbitol as binder.
Investigation of tablet hardness as a function of compression pressure.



43

2/25

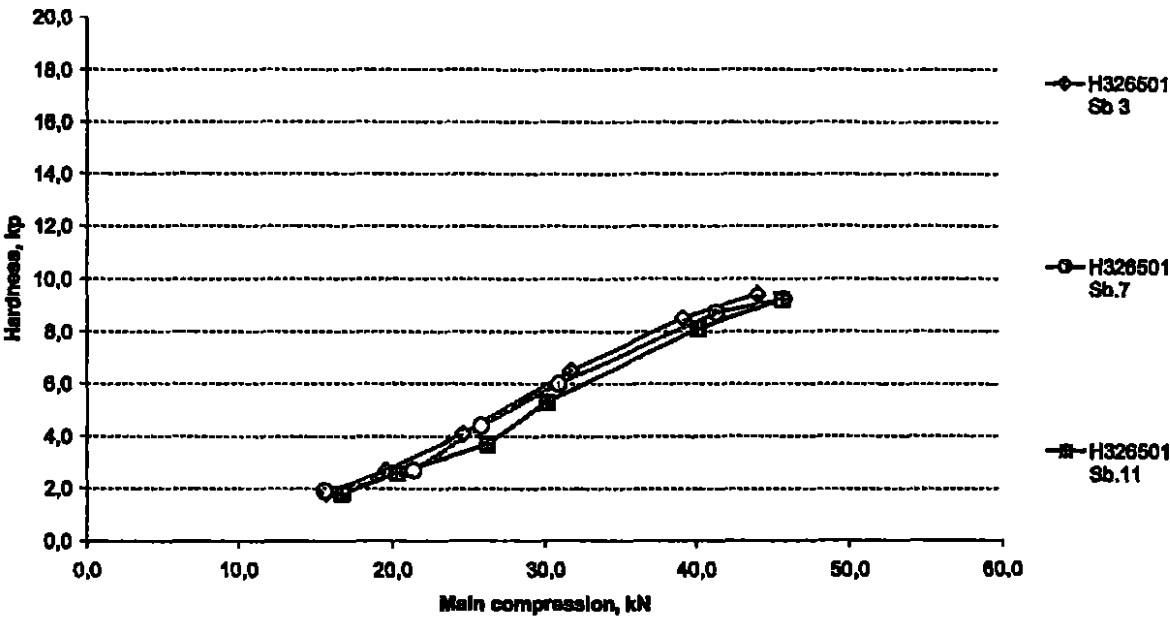
Figure 2
Impact of compaction force on particle size distribution.



44

3/25

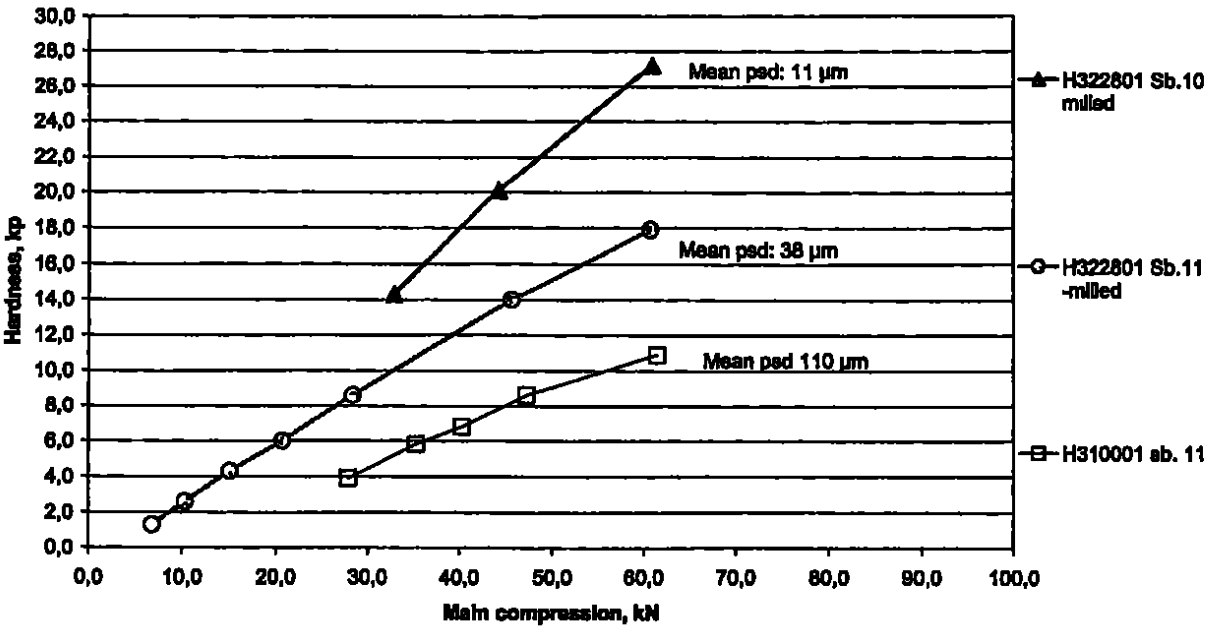
Figure 3.
Impact on tablet hardness of variations in particle size distribution of granulate.



4/5

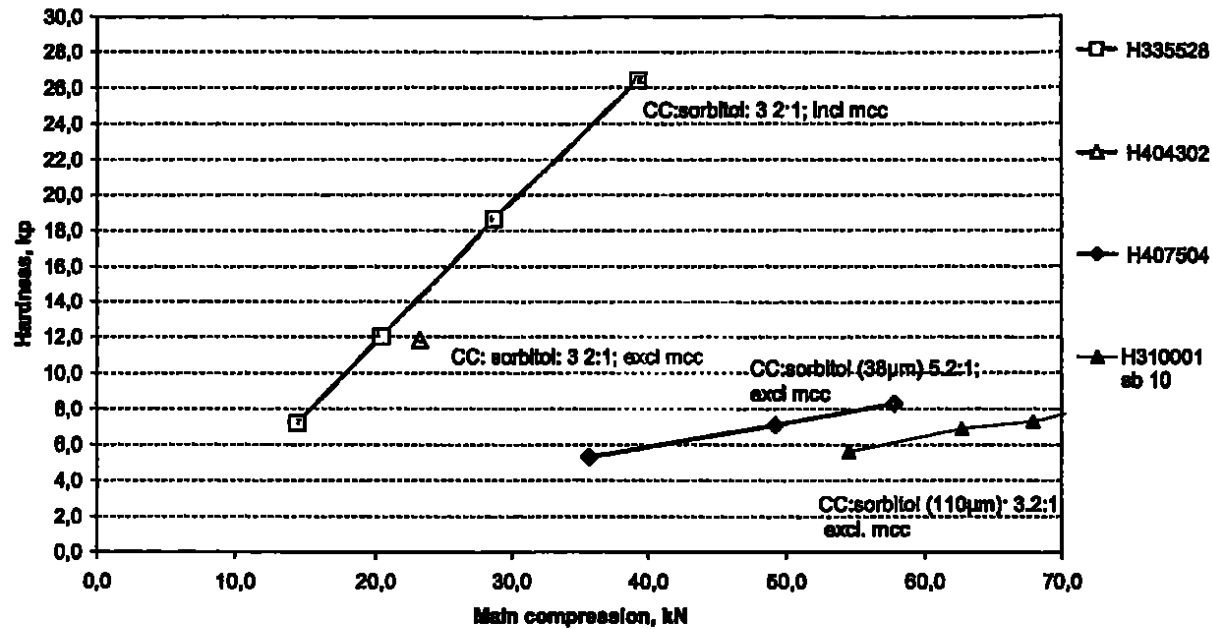
4/25

Figure 4
Variation in particle size of sorbitol
Investigation of tablet hardness as a function of compression pressure



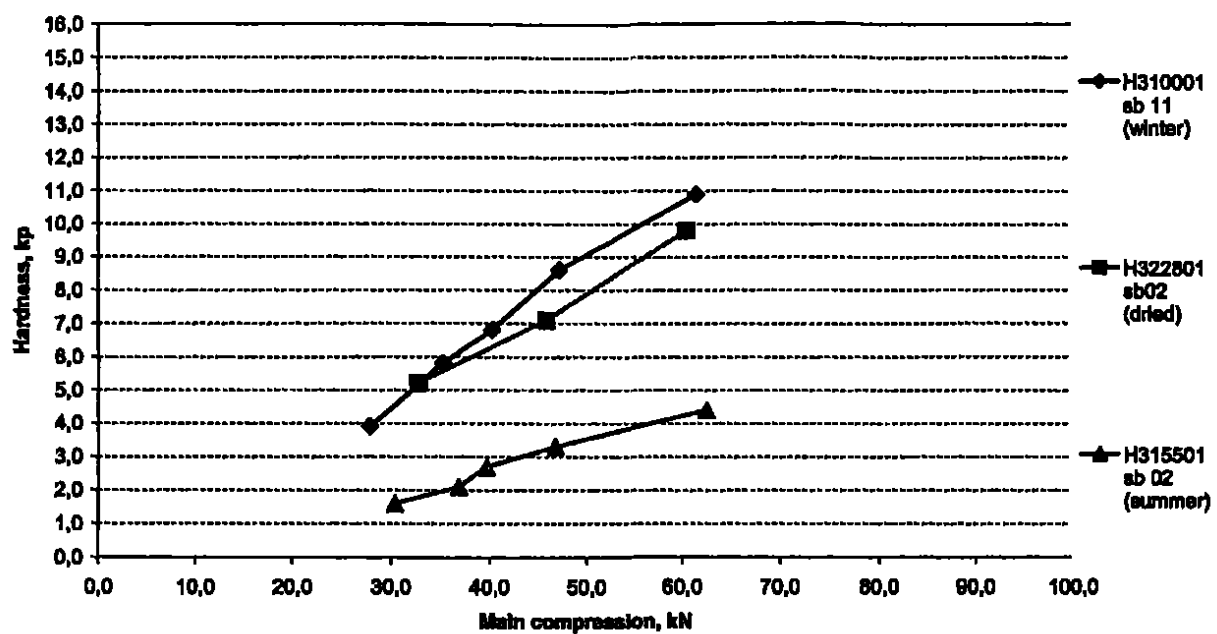
5/25

Figure 5.
Variation in amount of sorbitol and addition of mcc
Investigation of tablet hardness as a function of compression pressure.



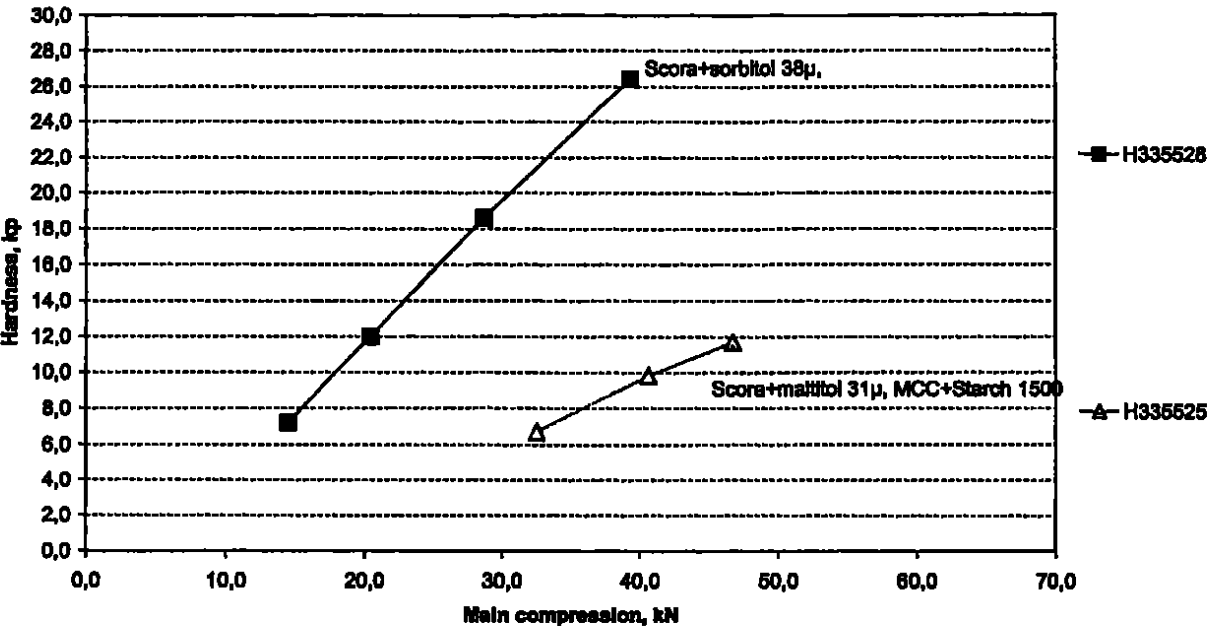
6/25

Figure 6
Impact of moisture content of surrounding air on tablet hardness.



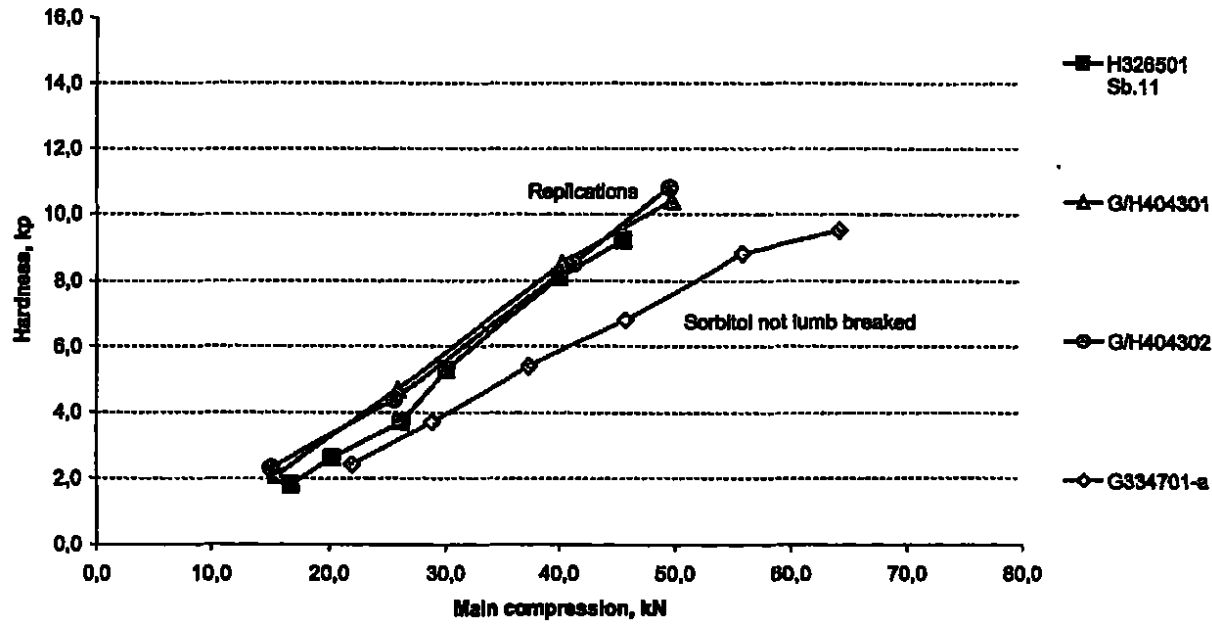
7/25

Figure 7
Impact on tablet hardness of variations in form of Calcium crystals

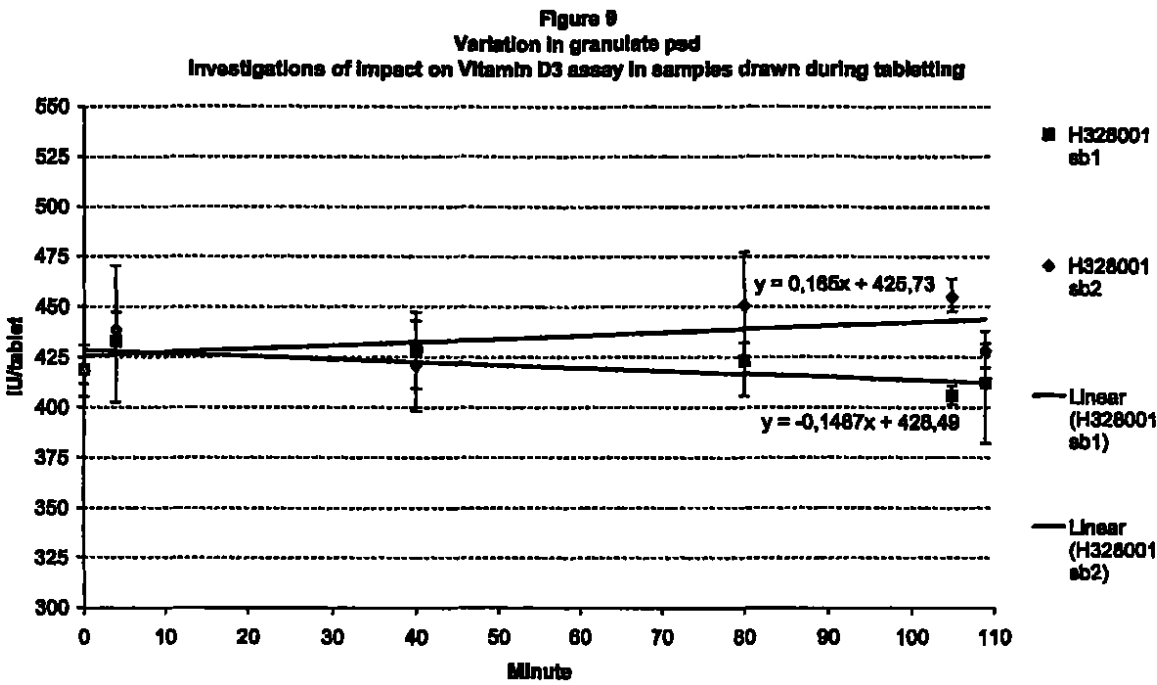


8/25

Figure 8
Impact on tablet hardness of omitting lumb breaking of 38µm sorbitol.

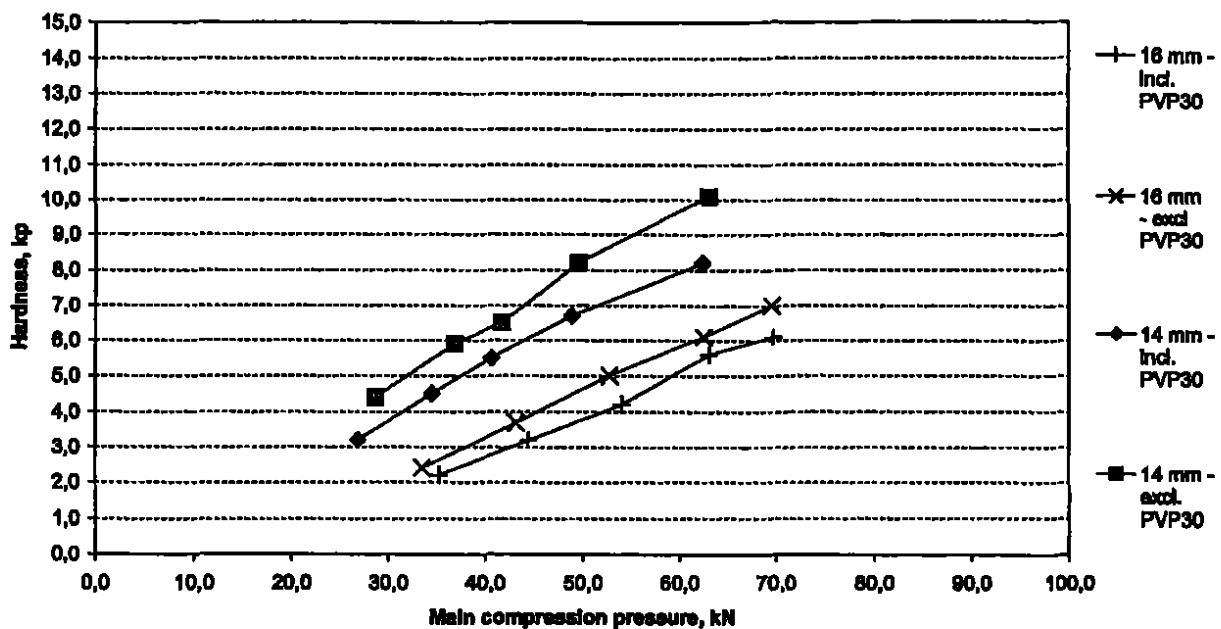


9/25



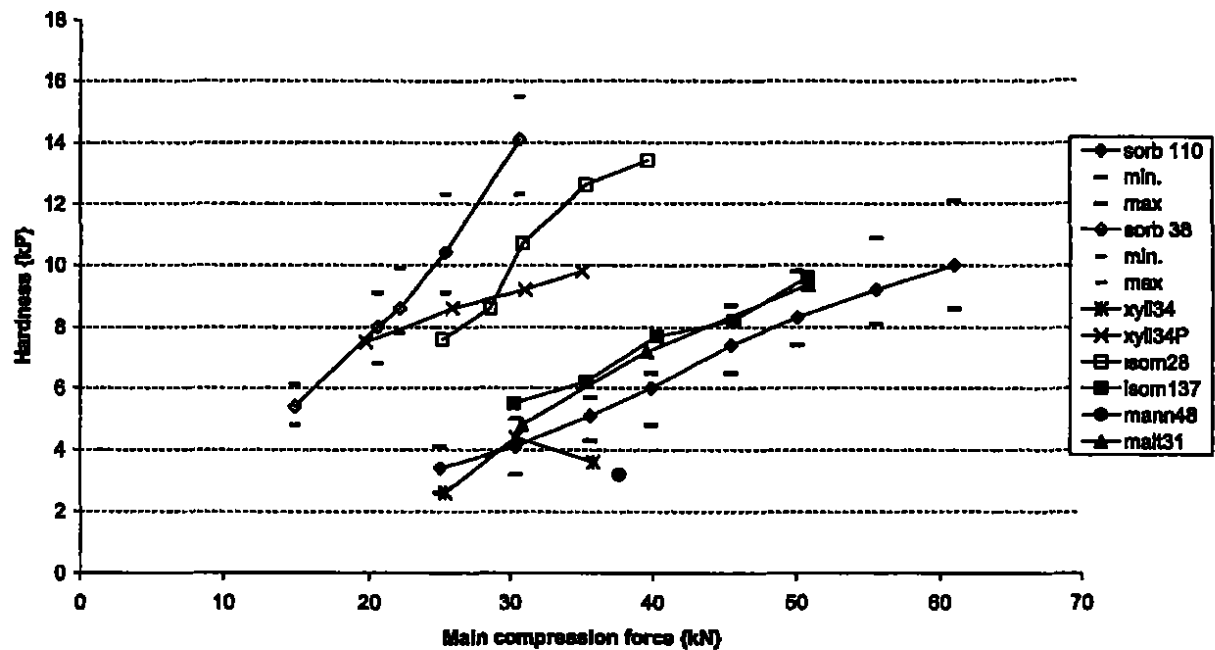
10/25

Figure 10
Impact on tablet hardness of admixing of PVP30



11/25

Figure 11
Calcium source: Scoralite - Impact of type and particle size of sugar alcohol



12/25

Figure 12
Calcium source: Merck 2064 - Impact of type and particle size of sugar alcohol
Reference: Sorcalite

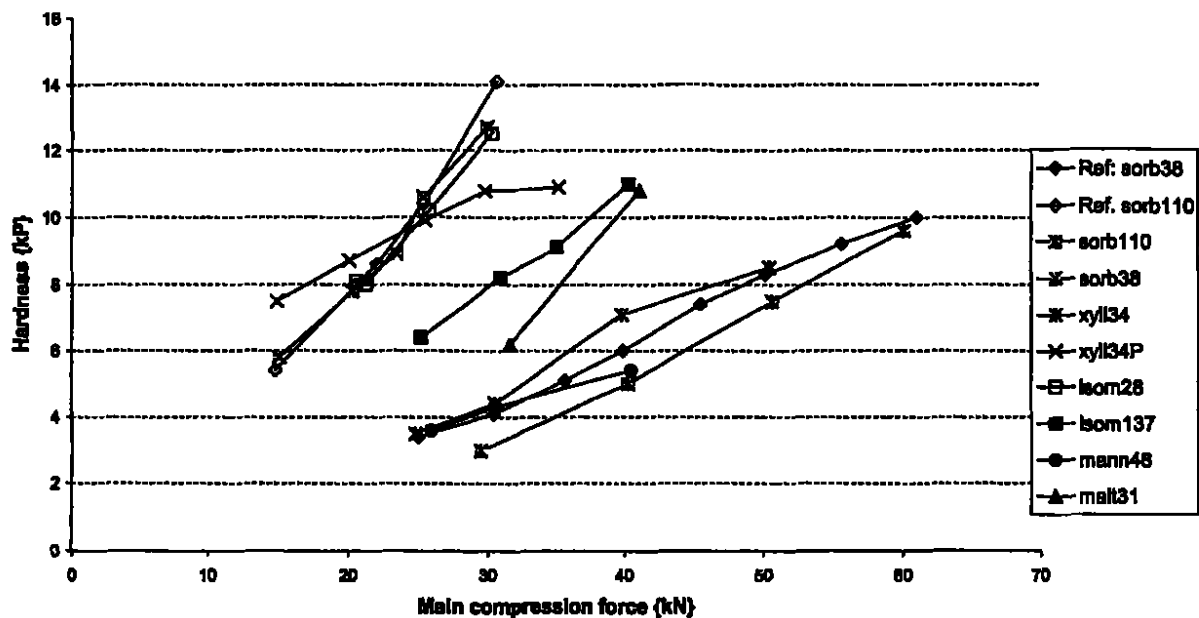
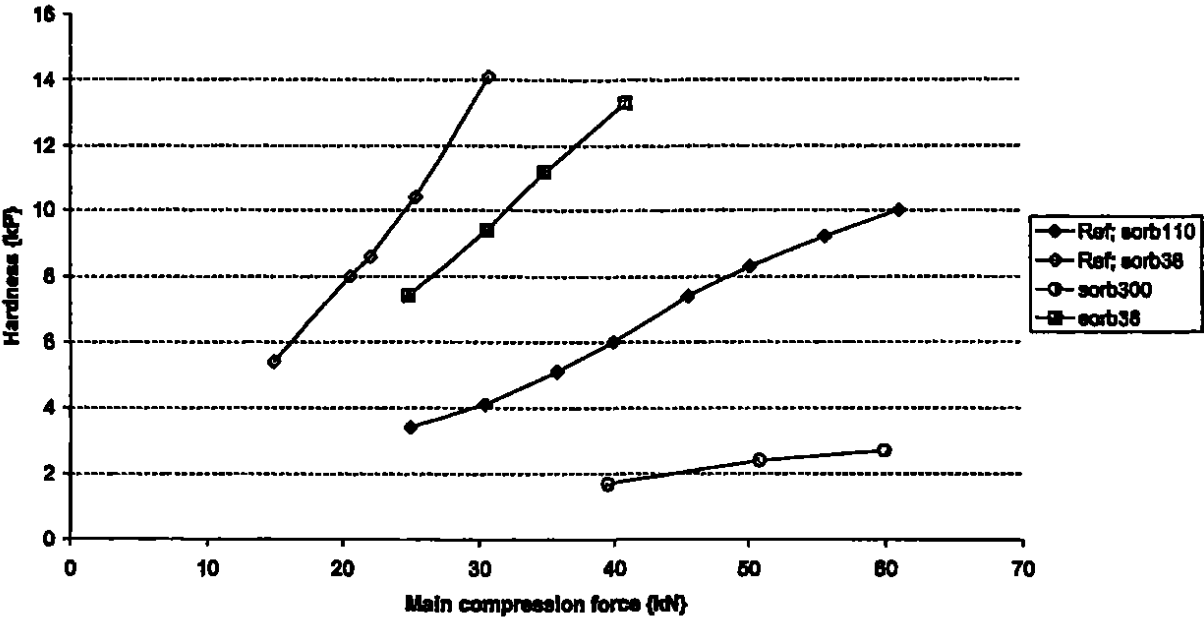
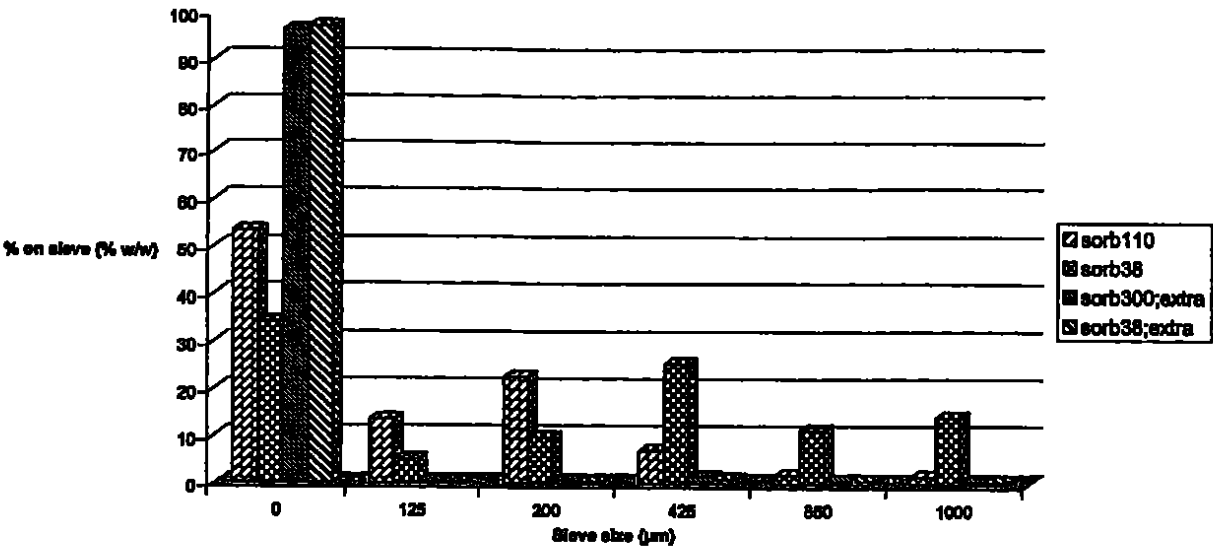


Figure 13
Calcium source: Scorallite - Impact of extra granular admixture of sugar sorbitol of different particle size. Reference: Intragranular addition of sorbitol.

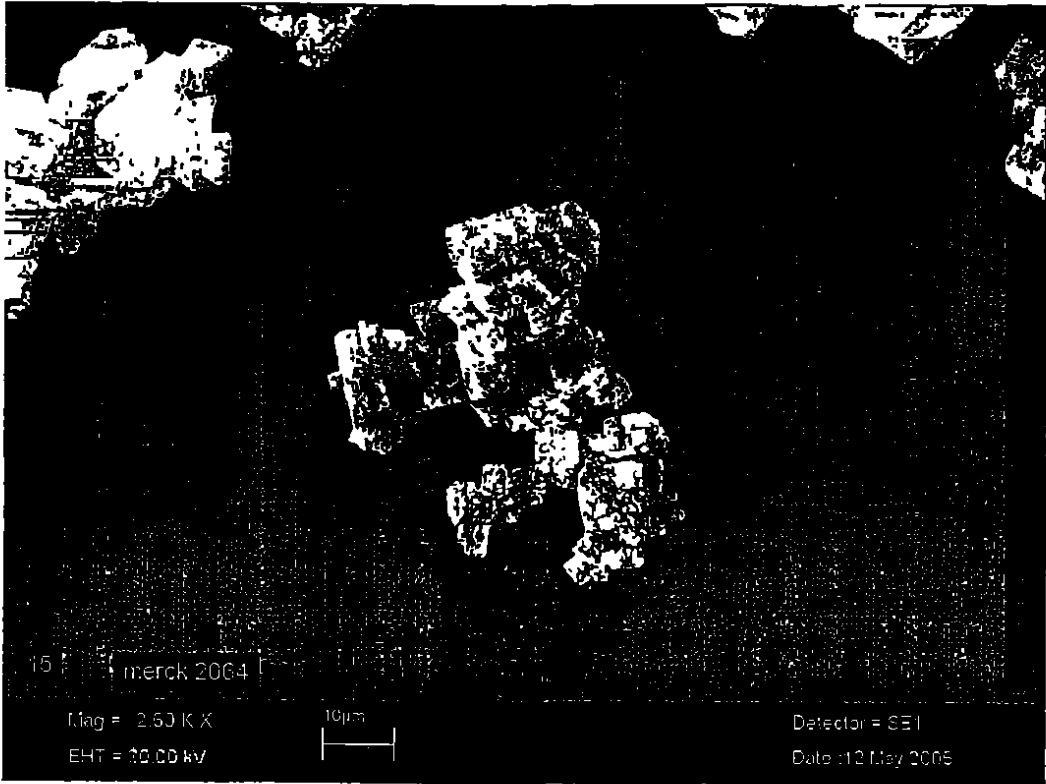


14/25

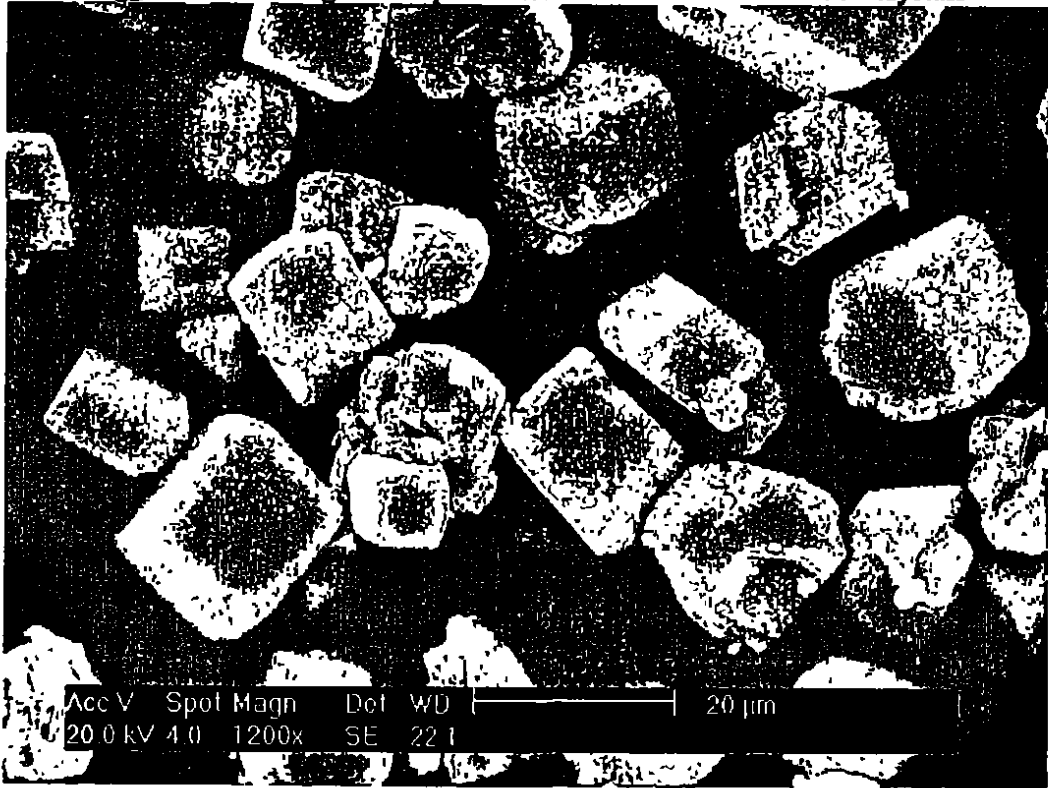
Figure 14
Impact on granular particle size of intra or extra granular admixture of sorbitol.
Calcium source: Scorelita



15/25

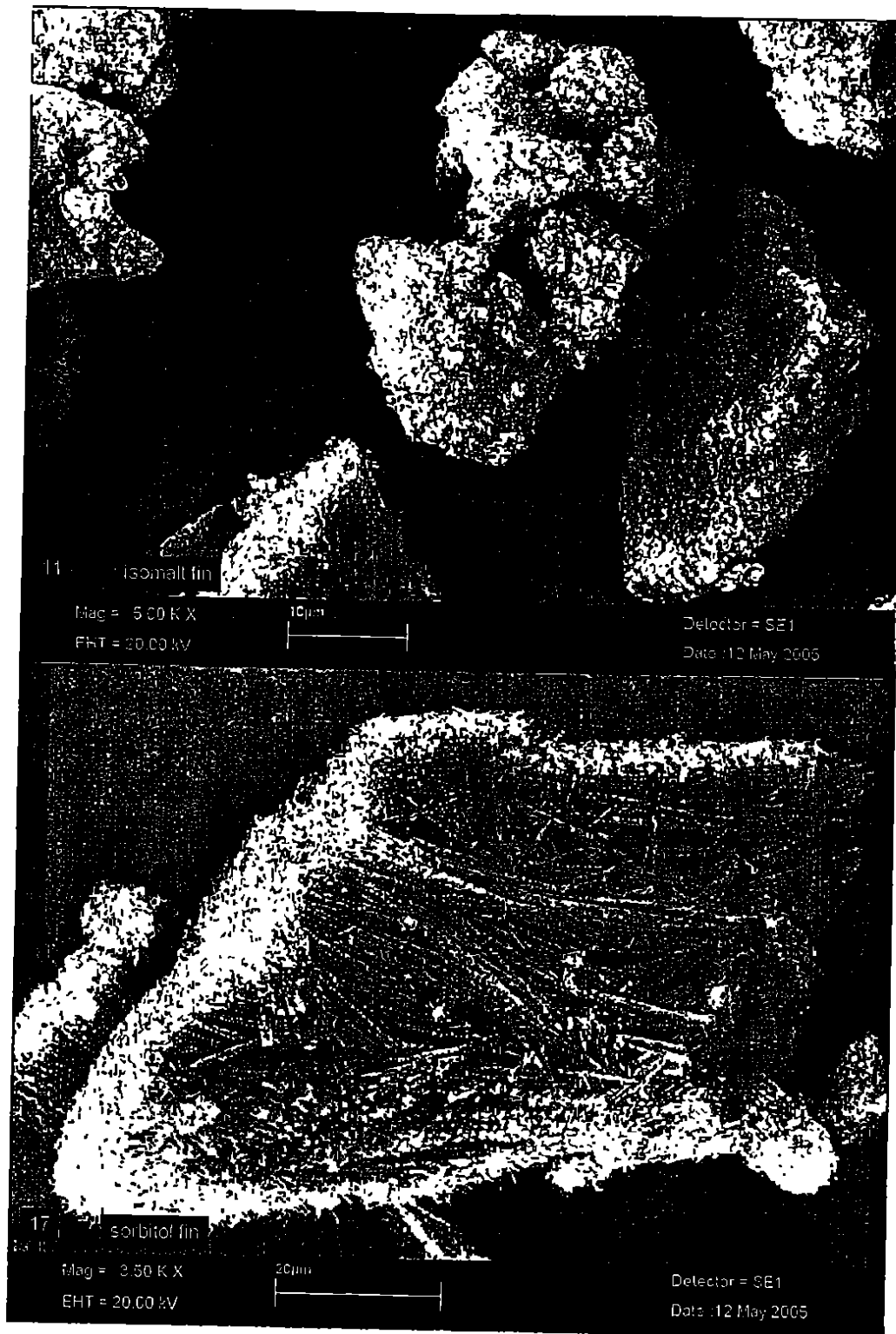


Agglomerate of regular shaped calcium carbonate Merck 2064 crystals



Regular shaped calcium carbonate Scoralite crystals

16/25



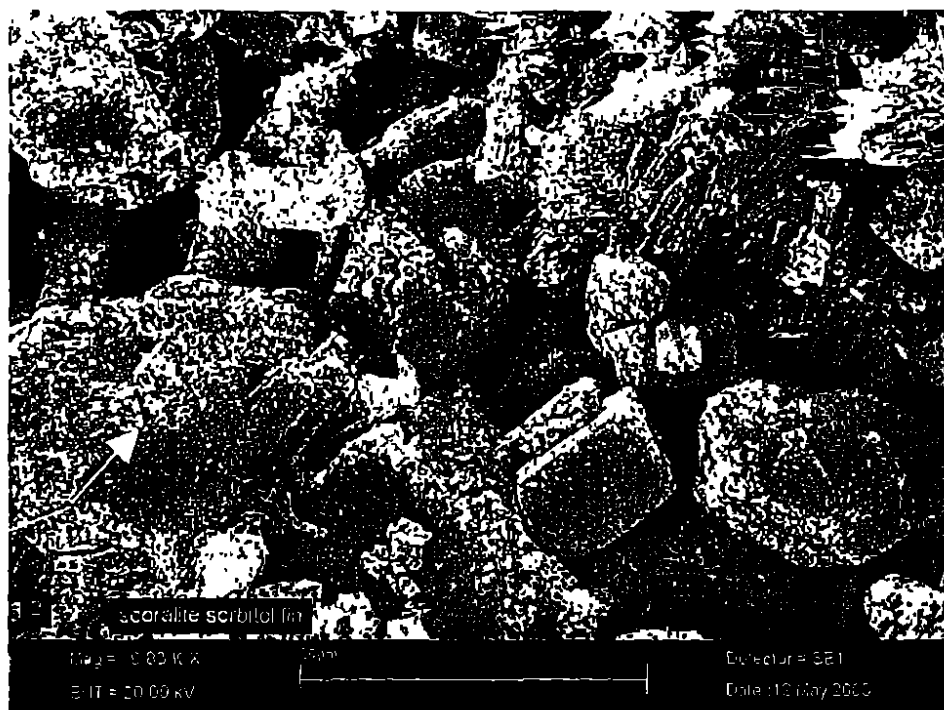
17/25



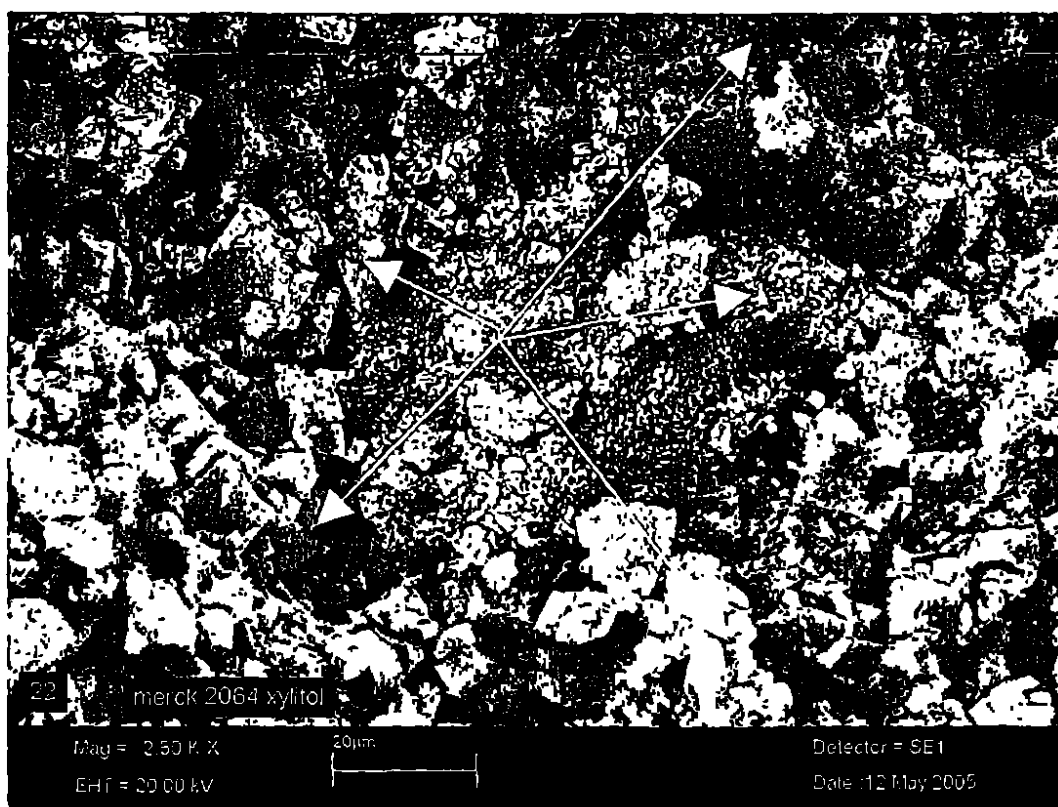
The breakline indicated by the cross is caused by local heating during microscopy.



18/25

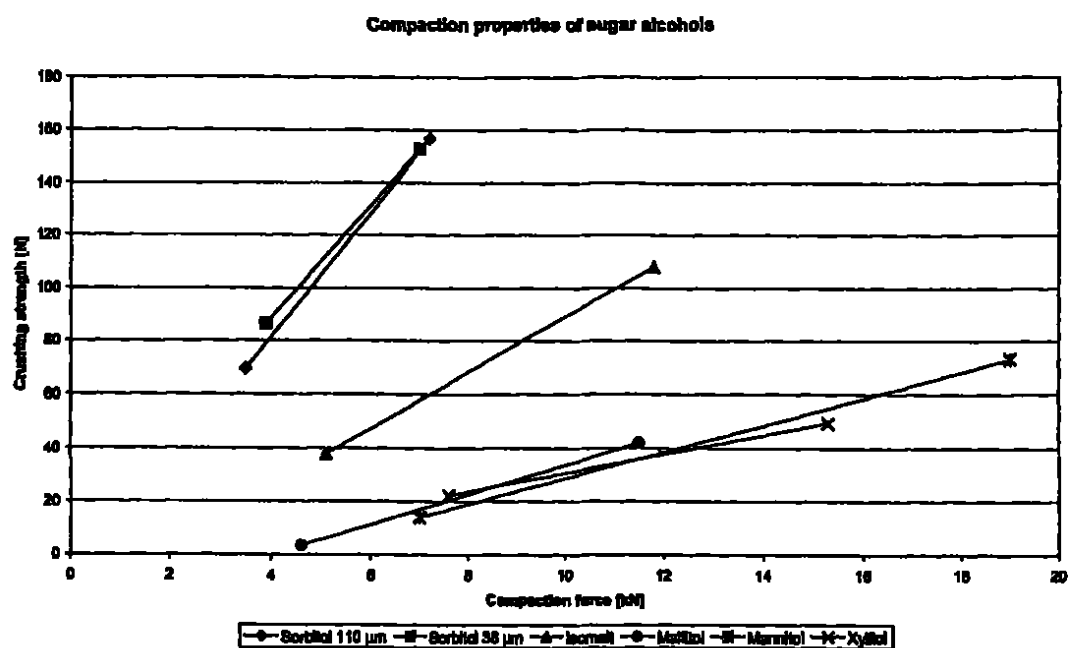


Arrows marking sorbitol binding calcium carbonate crystals



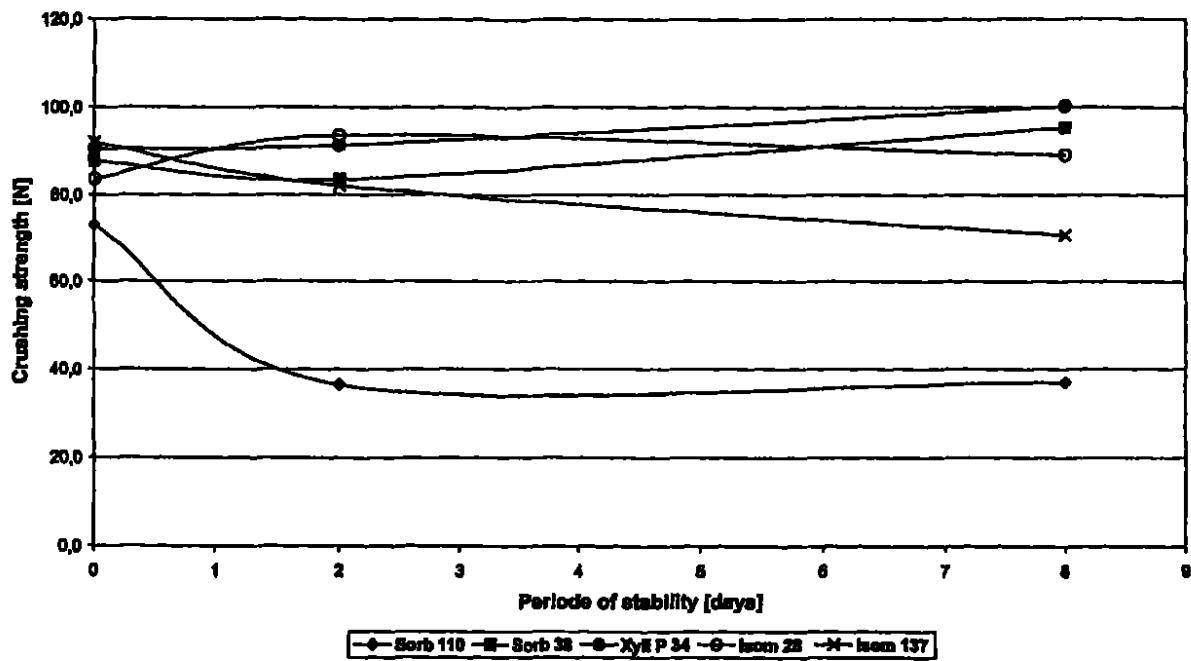
Arrows marking extent of a xylitol particle

19/25



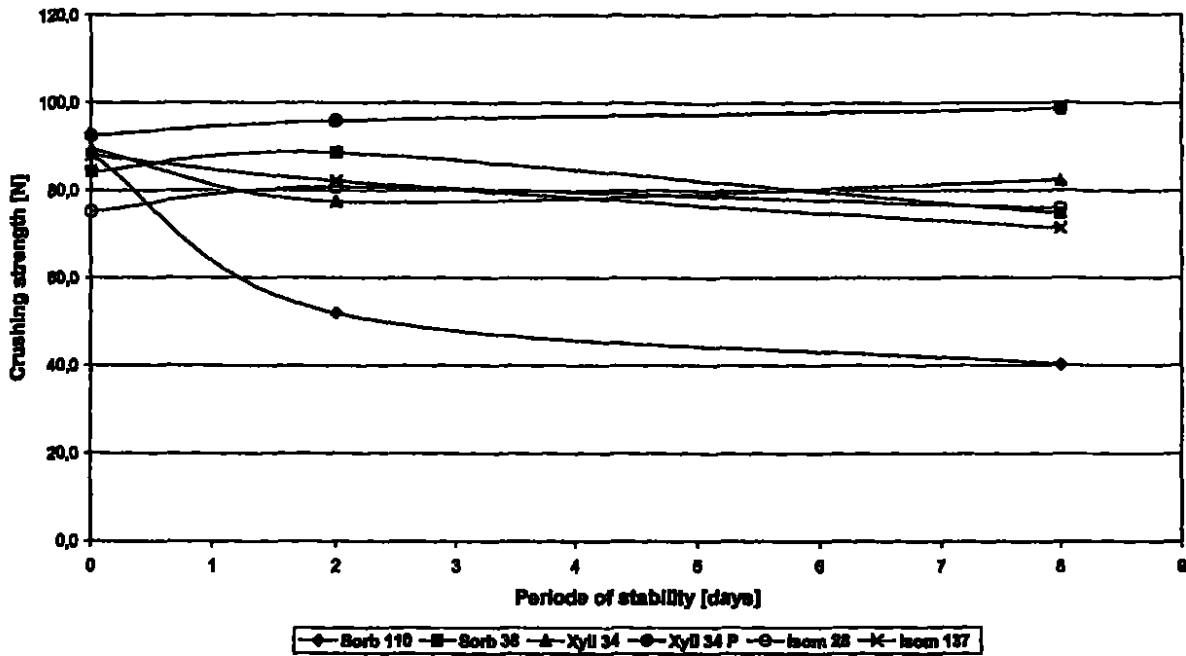
20/25

Calcium carbonate source: Scorallite 1B



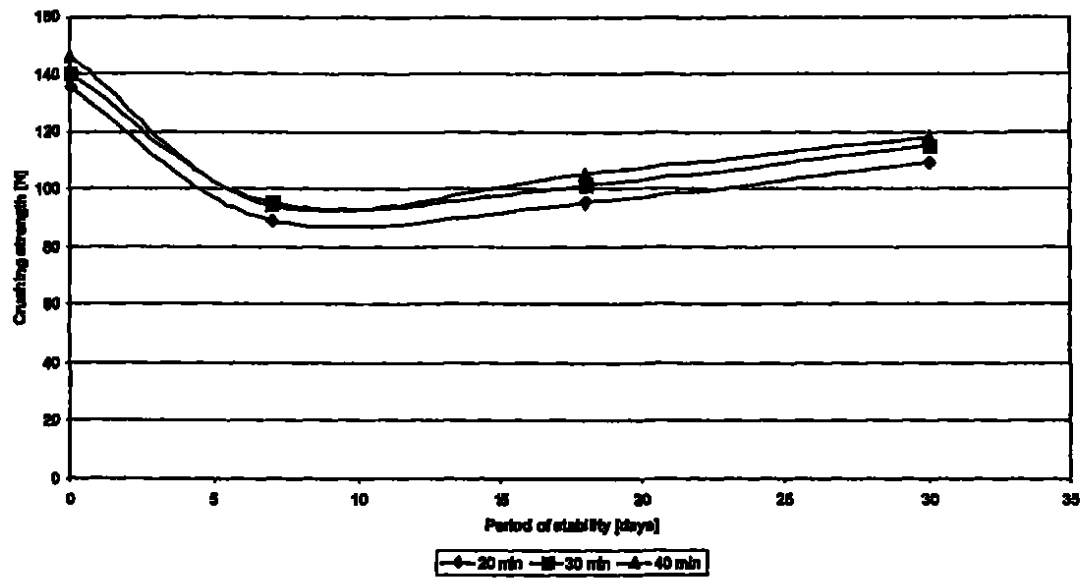
21/25

Calcium Carbonate source: Merck 2084

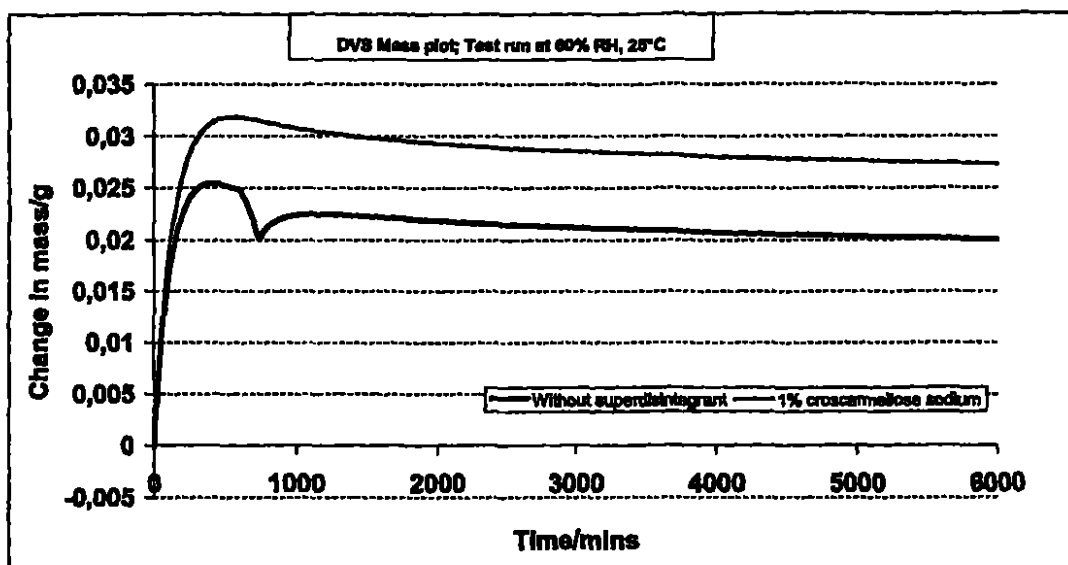


22/25

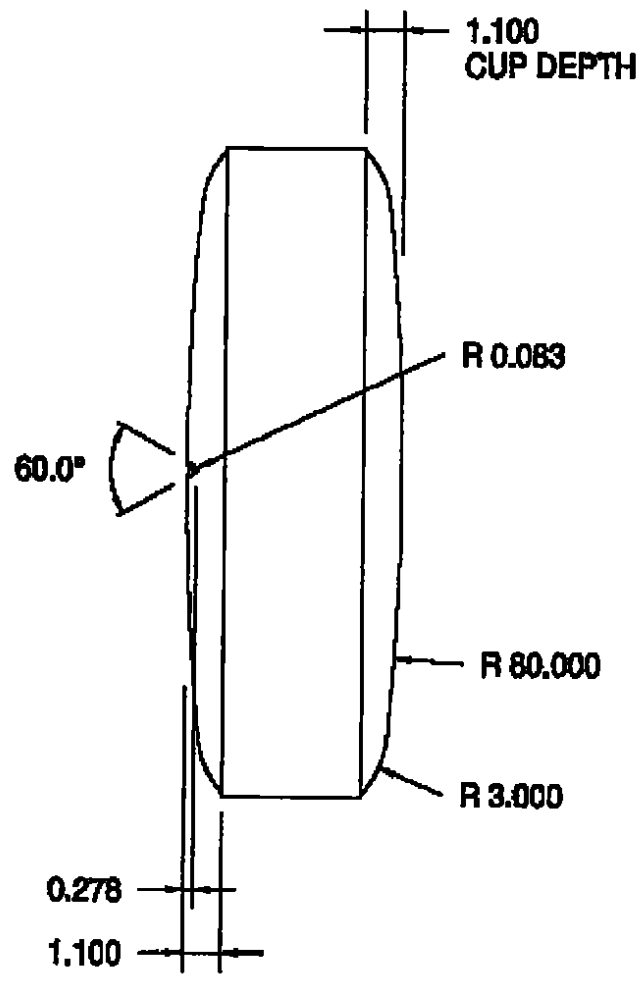
Figure 22
Impact of mixing time on crushing strength stability at 25°C/60%RH



23/25



24/25



25/25



CLAIMS

- 1 A particulate material comprising a compact of one or more regularly shaped calcium-containing compounds as an active substance and one or more pharmaceutically acceptable sugar alcohols having a micro structure, wherein the one or more sugar alcohols have a mean particle size of at the most about 150 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most about 100 μm , at the most about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60 μm , at the most about 50 μm , at the most about 40 μm , at the most about 30 μm , at the most about 20 μm or about 10 μm .
2. A particulate material according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol - when compressed into tablets containing 100% w/w of the sugar alcohol - has a slope of correlation between crushing strength (measured in N) and compression pressure (measured in N) of 7×10^{-3} or more such as, e.g., in a range of from about 10×10^{-3} to about 30×10^{-3} .
- 3 A particulate material according to claim 1 or 2, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol has binding properties.
4. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the one or more calcium-containing compound is in the form of crystals having a specific surface area below $1.5 \text{ m}^2/\text{h}$ such as, e.g., $1.3 \text{ m}^2/\text{h}$ or less, $1.1 \text{ m}^2/\text{h}$ or less, $0.9 \text{ m}^2/\text{h}$ or less, $0.7 \text{ m}^2/\text{h}$ or less.
- 5 A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the concentration of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol in the particulate material is at least about 5% w/w such as, e.g., at least about 10% w/w, at least about 15% w/w or at least about 20% w/w.
6. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5 to about 150 μm such as, e.g., from about 5 to about 110 μm or from about 5 to about 80 μm .
7. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the sugar alcohol is sorbitol or isomalt or mixtures thereof.

- 8 A particulate material according to claim 7, wherein the sugar alcohol is sorbitol.
- 9 A particulate material according to claim 8, wherein the mean particle size is in a
5 range of from about 25 to about 50 μm such as, e.g., from about 35 to about 45 μm or
from about 30 to about 45 μm
10. A particulate material according to claim 7, wherein the sugar alcohol is isomalt
- 10 11. A particulate material according to claim 10, wherein the mean particle size is in a
range of from about 20 to about 50 μm such as, e.g., from about 25 to about 35 μm or
from about 20 to about 35 μm .
12. A particulate material according to any of the preceding claims comprising a sugar
15 alcohol selected from the group consisting of mannitol, xylitol, maltitol, inositol, lactitol,
and mixtures thereof.
13. A particulate material according to any of the preceding claims comprising a
mixture of sorbitol and xylitol.
- 20 14 A particulate material according to claim 14, wherein the weight ratio between
sorbitol and xylitol is in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5 such as, e.g., about
1:1.
- 25 15 A particulate material according to any of the preceding claims comprising a
mixture of isomalt and xylitol.
16. A particulate material according to claim 15, wherein the weight ratio between
isomalt and xylitol is in a range of from about 1:0.1 to about 1:1.5 such as, e.g., about
30 1:1
17. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the
calcium-containing compound is a calcium salt.
- 35 18. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the calcium
salt is calcium carbonate

/

19 A particulate material according to claim 18, wherein calcium carbonate has a shape and a mean particle size corresponding to that of Scoralite 1B or Merck 2064

- 5 20 A particulate material according to claim 19, wherein calcium carbonate is Scoralite 1B or Merck 2064

21. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein the content of the calcium-containing compound in the particulate material is in a range of from
10 about 40% to about 100% w/w such as, e.g., from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w or at least about 75% w/w.

22. A particulate material according to any of the preceding claims, wherein a SEM
15 photo of the particulate material - when compressed into a tablet - shows that a surface of a deformed particle of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol is in close contact with surfaces of the crystals of the one or more calcium-containing compound.

23. A particulate material according to any of the preceding claims further comprising
20 one or more pharmaceutically acceptable excipients or additives, or one or more therapeutically, prophylactically and/or diagnostically active substances.

24. A particulate material according to any of the preceding claims further comprising
25 vitamins or minerals such as vitamin D or a vitamin K or Magnesium

25. A particulate material according to any of the preceding claims comprising one or more second calcium-containing compounds selected from the group consisting of calcium citrate, calcium lactate, calcium phosphate including tricalcium phosphate, calcium gluconate, bisglycino calcium, calcium citrate maleate, hydroxyapatite
30 including solvates, and mixtures thereof

26. A particulate material according to any of the preceding claims that has such a flowability that - when tablets are prepared from the particulate material optionally admixed with at the most 10% w/w such as, e.g. at the most about 7.5% w/w or at the
35 most about 5% w/w of a glidant using a tableting machine operating at at least 300

tablets per min - the mass variation of the tablets obtained fulfils the requirements given in Ph. Eur

5 27 A particulate material according to claim 26, wherein the dwell time during the preparation of the tablets is at the most about 1 sec.

10 28. A particulate material according to any of the preceding claims containing from about 60 to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5 to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

15 29. A particulate material according to any of the preceding claims containing from about 60 to about 94% w/w such as, e.g., from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

20 30 A particulate material according to claim 29 containing from about 65% to about 80% w/w such as, e.g., from about 70% to about 75% w/w of the calcium-containing compound and from about 15% to about 25% w/w such as, e.g., from about 20 to about 25% w/w of sorbitol or isomalt or mixtures thereof.

25 31. A solid dosage form comprising a particulate material defined in any of claims 1-30 and, optionally, one or more pharmaceutically acceptable excipients or additives.

32. A solid dosage form according to claim 31 for oral administration

30 33 A solid dosage form according to claim 31 or 32 in the form of a single unit or a multiple unit dosage form.

34. A solid dosage form according to claim 33 in the form of tablets, capsules, sachets, beads, pellets or the like

35 35. A solid dosage form according to claim 34 in the form of tablets.

6

36. A solid dosage form according to claim 35, wherein the tablets have a shape and dimensions essentially as shown in Figure 24 herein

5 37 A solid dosage form according to any of claims 31-36 containing an amount of the one or more calcium-containing compounds corresponding to from about 250 to about 1000 mg calcium

10 38. A solid dosage form according to any of claims 31-37, wherein the amount of the one or more calcium-containing compounds corresponds to from about 400 to about 600 mg calcium.

15 39. A solid dosage form according to any of claims 31-38, wherein the total concentration of the one or more calcium-containing compound in the dosage form is in a range of from about 40% to about 99% w/w such as, e g., from about 45% to about 98% w/w, from about 50% to about 95% w/w, from about 55% to about 90% w/w or at least about 60% w/w, at least about 65% w/w, at least about 70% w/w

20 40. A solid dosage form according to any of claims 31-39, wherein the total concentration of the particulate material contained in the dosage form is from about 65% to about 100% w/w such as, e.g., from about 70% to about 98% w/w, from about 75% to about 95% w/w, from about 80% to about 95% or from about 85% to about 95% w/w.

25 41. A solid dosage form according to any of claims 31-40 containing from about 60% to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5% to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w.

30 42. A solid dosage form according to any of claims 31-41 containing from about 60 to about 94% w/w such as, e.g , from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

35

B/

43 A solid dosage form according to any of claims 31-42, wherein a SEM photo of a fractured surface of the solid dosage form shows that a surface of a deformed particle of sugar alcohol is in close contact with surfaces of the crystals of the one or more calcium-containing compound

5

44. A solid dosage form according to any of claims 31-43 in the form of tablets, wherein the crushing strength of the tablets when stored in open petri dishes at 25 °C and 60% RH at the most changes 50% such as, e.g. at the most about 40%, at the most about 30%, at the most about 20%, at the most about 15%, at the most about 10% during a time period that starts 5 days after manufacture and runs during the remaining storage period one month preferable 3 months.

10

45. A solid dosage form according to any of claims 31-44 in the form of a chewable, suckable and/or swallowable tablet.

15

46. A solid dosage form according to claim 45, which has an acceptable taste with respect to sweetness, flavour and chalkiness when tested by a professional/skilled sensory test panel of at least 6 persons.

20

47. A solid dosage form according to any of claims 31-46 comprising a sweetener selected from the group consisting of dextrose, fructose, glycerin, glucose, isomalt, lactitol, lactose, maltitol, maltose, mannitol, sorbitol, sucrose, tagatose, trehalose, xylitol, alitame, aspartame, acesulfam potassium, cyclamic acid, cyclamate salt (e.g. calcium cyclamate, sodium cyclamate), neohesperidine dihydrochalcone, thaumatin, saccharin, saccharin salt (e.g. ammonium saccharin, calcium saccharin, potassium saccharin, sodium saccharin), and mixtures thereof.

25

48. A process for the preparation of a particulate material as defined in any of claims 1-30, the process comprises roller compaction of a composition comprising a regularly shaped calcium-containing compound and one or more pharmaceutically acceptable sugar alcohols having a micro structure.

30

49. A process according to claim 48, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol - when compressed into tablets containing 100% w/w of the sugar alcohol - has a slope of correlation between crushing strength (measured in N) and compression

35

pressure (measured in N) of 7×10^{-3} or more such as, e g , in a range of from about 10×10^{-3} to about 30×10^{-3} .

5 50. A process according to claim 48 or 49, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol has binding properties

51 A process according to any of claims 48-50, wherein the one or more calcium-containing compound is in the form of crystals having a rounded or a cubic shape.

10 52. A process according to any of claims 48-51, wherein the calcium-containing compound is a calcium salt.

53. A process according to any of claims 48-52, wherein the calcium salt is calcium carbonate.

15

54. A process according to claim 53, wherein calcium carbonate has a shape and a mean particle size corresponding to that of Scoralite 1B or Merck 2064.

20 55. A process according to claim 54, wherein calcium carbonate is Scoralite 1B or Merck 2064.

25 56. A process according to any of claims 48-55, wherein the concentration of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol in composition that is subject to roller compaction is at least about 5% w/w such as, e g., at least about 10% w/w, at least about 15% w/w or at least about 20% w/w

30 57. A process according to any of claims 48-56, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size of at the most about 150 μm such as, e.g., at the most about 110 μm , at the most about 100 μm , at the most about 90 μm , at the most about 80 μm , at the most about 70 μm , at the most about 60 μm , at the most about 50 μm such as, e.g. about 40 μm .

35 58. A process according to any of claims 48-57, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed has a mean particle size in a range of from about 5 to about 150 μm such as, e g., from about 5 to about 110 μm or from about 5 to about 80 μm .

B

59. A process according to any of claims 48-58, wherein the sugar alcohol is sorbitol or isomalt or mixtures thereof

5 60 A process according to claim 59, wherein the sugar alcohol is sorbitol

61. A process according to claim 60, wherein the mean particle size of sorbitol is in a range of from about 25 to about 50 μm such as, e.g., from about 35 to about 45 μm .

10 62. A process according to claim 59, wherein the sugar alcohol is isomalt.

63. A process according to claim 62, wherein the mean particle size of isomalt is in a range of from about 20 to about 50 μm such as, e.g., from about 25 to about 35 μm .

15 64. A process according to any of claims 48-63, wherein the composition that is subjected to roller compaction contains from about 60 to about 95% w/w of the calcium-containing compound and from about 5 to about 40% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol, provided that the sum does not exceed 100% w/w

20

65. A process according to any of claims 48-64, wherein the composition that is roller compacted contains from about 60 to about 94% w/w such as, e.g, from about 65% to about 80% w/w of the calcium-containing compound, from about 5 to about 35% w/w such as, e.g., from about 15 to about 30% w/w of the pharmaceutically acceptable sugar alcohol and from about 1 to about 15% w/w of one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or active substances, provided that the sum of ingredients amounts to 100% w/w.

25

66. A process according to claim 65, wherein the composition contains from about 65% to about 80% w/w such as, e g., from about 70% to about 75% w/w of the calcium-containing compound and from about 15% to about 25% w/w such as, e g., from about 20 to about 25% w/w of sorbitol or isomalt or mixtures thereof

30

67 A process according to any of claims 48-66, wherein the pharmaceutically acceptable sugar alcohol employed is lump broken before admixing it with the calcium-containing compound.

35

8

68 A process according to any of claims 48-67 further comprising a step of admixing to the composition that has been subjected to roller compaction one or more pharmaceutically acceptable excipients or additive and/or one or more active substance.

69 A process according to any of claims 48-68 further comprising a step of shaping the particulate material obtained into a solid dosage form.

70. A process according to claim 69, wherein the solid dosage form is as defined in any of claims 31-47.

71. A process for preparing a tablet comprising a calcium-containing compound, the process comprises

- i) preparing a particulate material as defined in any of claims 1-30 or 48-70,
- ii) optionally admixing one or more pharmaceutically acceptable excipients or additive and/or one or more active substances, and
- iii) compressing the material into tablets.

72. A process according to claim 71, wherein the compression in step iii) is performed at a compression force that is adjusted with respect to the diameter and the desired height of the tablet so that the compression force applied is at the most about 80 kN such as, e.g., at the most about 70 kN, at the most 60 kN, at the most 50 kN, at the most about 40 kN, at the most about 30 kN or at the most about 20 kN when tablets having a diameter of about 16 mm and a resulting height of at the most about 10 mm such as, e.g., about 9 mm, about 8 mm or about 7 mm are obtained.

73. A process according to claims 71 or 72 for the preparation of a tablet comprising

- i) calcium carbonate
- ii) sorbitol and/or isomalt,
- iii) a vitamin D, and
- iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients

74 A process according to claim 73, wherein the tablet comprises

- i) from about 50% to about 90% w/w of calcium carbonate,
- ii) from about 5 to about 30% w/w of sorbitol and/or isomalt,

- iii) from about 0.01 to about 1% w/w of a vitamin D, and
 - iv) optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients
- with the proviso that the total amount of ingredients corresponds to about 100% w/w.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below.

IPEA/EP _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference P11300 PC	
International application No PCT/DK2005/000338	International filing date (day/month/year) 24 May 2005 (24/05/2005)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 25 May 2004 (24/05/2004)	
Title of invention Particulate comprising a calcium-containing compound and a sugar alcohol			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country) Nycomed Pharma AS Drammensveien 852 NO-1385 Asker NORWAY		Telephone No	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality NO		State (that is, country) of residence NO	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country) MATHIESEN, Jacob Rørholmsgade 23 DK-9500 Hobro DENMARK			
State (that is, country) of nationality DK		State (that is, country) of residence DK	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country) NIELSEN, Carsten Martini Vandtårnsvej 20 DK-2860 Søborg DENMARK			
State (that is, country) of nationality DK		State (that is, country) of residence DK	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet			

Sheet No 7

International application No
PCT/DK2005/000338

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)

OLSEN, Peder Mohr
Lindøvej 5
DK-4970 Kirke Hyllinge
DENMARKState (that is, country) of nationality
DKState (that is, country) of residence
DK

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)

BERTELSEN, Poul Egon
Joensuuevej 120
Himmelev
DK-4000 Roskilde
DENMARKState (that is, country) of nationality
DKState (that is, country) of residence
DK

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)

State (that is, country) of nationality

State (that is, country) of residence

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)

State (that is, country) of nationality

State (that is, country) of residence

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet

Sheet No 3

International application No
PCT/DK2005/000338

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier

Name and address *(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation
The address must include postal code and name of country)*

JOHANSEN, Marianne
ALBIHNS A/S
H. C. Andersens Boulevard 49
DK-1553 Copenhagen V
DENMARK

Telephone No
+45 33 97 00 70
Facsimile No
+45 33 97 00 71
Teleprinter No
Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments: *

1 The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:
☐ the international application as originally filed
the description ☐ as originally filed
☒ as amended under Article 34
the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☒ as amended under Article 34
the drawings ☐ as originally filed
☒ as amended under Article 34

2 ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed

3 ☐ Where the IPEA wishes to start the international preliminary examination at the same time as the international search in accordance with Rule 69 1(b), the applicant requests the IPEA to postpone the start of the international preliminary examination until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d)

4 ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis 1(a)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English
☒ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search
☐ which is the language of publication of the international application
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT

Sheet No 4

International application No
PCT/DK2005/000338

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination

- | | | |
|---|---|----------|
| 1 | translation of international application | sheets |
| 2 | amendments under Article 34 | sheets |
| 3 | copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | sheets |
| 4 | copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | sheets |
| 5 | letter | 1 sheets |
| 6 | other (specify) | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received

not received

☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below

- | | |
|---|---|
| 1 ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2 ☐ original separate power of attorney | 6 ☐ sequence listing in electronic form |
| 3 ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in electronic form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney, reference number, if any | 8 ☐ other (specify) |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand)

24 March 2006

Albjhns A/S

Marianne Johansen
European Patent Attorney

For International Preliminary Examining Authority use only

1 Date of actual receipt of DEMAND

2 Adjusted date of receipt of demand due
to CORRECTIONS under Rule 60 1(b)3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the
expiration of 19 months from the priority date and
item 4 or 5, below, does not apply☐ The applicant has been informed accordingly4 ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time
limit of 19 months from the priority date as extended
by virtue of Rule 80.55 ☐ Although the date of receipt of the demand is after the
expiration of 19 months from the priority date, the
delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 826. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the
expiration of the time limit under Rule 54bis 1(a) and
item 7 or 8, below, does not apply.7 ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time
limit under Rule 54bis 1(a) as extended by virtue of
Rule 80 58 ☐ Although the date of receipt of the demand is after the
expiration of the time limit under Rule 54bis 1(a), the
delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

From the INTERNATIONAL BUREAU

25 JULI 2005

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To

ALBIHNS A/S
H C Andersens Boulevard 49
DK-1553 Copenhagen_V
DANEMARK

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 12 July 2005 (12 07 2005)	
Applicant's or agent's file reference P11300_PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No PCT/DK2005/000338	International filing date (day/month/year) 24 May 2005 (24 05 2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 24 May 2004 (24 05 2004)
Applicant NYCOMED DANMARK APS et al	

- 1 By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 I(a) or (b).
- 2 (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17 I(a) or (b). Where, under Rule 17 I(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17 I(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 3 (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17 I(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17 I(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17 I(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17 I(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
24 May 2004 (24 05 2004)	PA 2004 00813	DK	17 June 2005 (17 06 2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Alicia OLAIZ

Facsimile No +41 22 338 82 70

Facsimile No (41-22) 338 71 30
Telephone No +41 22 338 9288

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115342 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/16, 9/20, 33/06
- (74) Agent: ALBIHNS A/S; H.C. Andersens Boulevard 49, DK-1553 Copenhagen_V (DK).
- (21) International Application Number: PCT/DK2005/000338
- (22) International Filing Date: 24 May 2005 (24.05.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: PA 2004 00813 24 May 2004 (24 05 2004) DK
- (71) Applicant (for all designated States except US): NY-COMED DANMARK APS [DK/DK]; Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde (DK).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): MATHIESEN, Jacob [DK/DK]; Rørholmegade 23, DK-9500 Hobro (DK). NIELSEN, Carsten Martini [DK/DK], Vardtarnsvej 20, DK-2860 Søborg (DK). OLSEN, Peder Mohr [DK/DK]; Lindevej 5, DK-4970 Kirke Hyllinge (DK). BERTELSEN, Poul, Egon [DK/DK], Grøndals Parkvej 54, DK-2720 Vanløse (DK).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: PARTICULATE COMPRISING A CALCIUM-CONTAINING COMPOUND AND A SUGAR ALCOHOL

(57) Abstract: The present invention relates to a particulate material and a solid dosage form notably tablets comprising a regularly shaped calcium-containing compound such as a calcium salt as a therapeutically and/or prophylactically active substance and a pharmaceutically acceptable sugar alcohol such as, e.g., sorbitol and/or isomalt that has a micro structure as evidenced by SEM. The invention also relates to a process for the preparation of the particulate material and solid dosage form. The process involves agglomeration of the calcium-containing compound and the pharmaceutically acceptable sugar alcohol by means of roller compaction. The particulate material obtained by roller compaction is suitable for use in the further processing of the particulate material into e.g. tablets such as chewing tablets.

WO 2005/115342 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/DK2005/000338

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/16 A61K9/20 A61K33/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 98/52541 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; EOGA, ANTHONY, B., J; VALIA, KIRTI, H) 26 November 1998 (1998-11-26) page 14 page 23 - page 24; examples 28,30,33	1-75
X	WO 00/28973 A (NYCOMED PHARMA AS; PIENE, JAN, YNGVAR; SCHMIDT, DINA, DOGGER) 25 May 2000 (2000-05-25) page 12, line 32 - page 14, line 18; examples 1,2	1-75
X	US 2003/194440 A1 (LOFROTH JAN-ERIK ET AL) 16 October 2003 (2003-10-16) example 5	1-75
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 2005

Date of mailing of the international search report

28/07/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No
PCT/DK2005/000338

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	FR 2 717 387 A (HI PHARMTECH) 22 September 1995 (1995-09-22) page 3 - page 4, example 1	1-75
X	US 6 475 510 B1 (PALEPU NAGESWARA R ET AL) 5 November 2002 (2002-11-05) column 3, line 21 - line 57 column 12; example 6 claims 1-4	1-75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No
PCT/DK2005/000338

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9852541	A	26-11-1998	AU 7172698 A	11-12-1998
			US 5939091 A	17-08-1999
			WO 9852541 A1	26-11-1998
			ZA 9804229 A	19-11-1999
WO 0028973	A	25-05-2000	AU 6481999 A	05-06-2000
			CA 2349565 A1	25-05-2000
			CN 1326338 A ,C	12-12-2001
			EA 4951 B1	28-10-2004
			EE 200100260 A	16-12-2002
			EP 1128815 A1	05-09-2001
			WO 0028973 A1	25-05-2000
			JP 2002529496 T	10-09-2002
			NO 20012348 A	03-07-2001
			PL 348040 A1	06-05-2002
			TR 200101347 T2	21-08-2001
US 2003194440	A1	16-10-2003	AT 236619 T	15-04-2003
			AU 4578097 A	05-05-1998
			DE 69720778 D1	15-05-2003
			DE 69720778 T2	05-02-2004
			DK 948320 T3	04-08-2003
			EP 0948320 A1	13-10-1999
			ES 2197369 T3	01-01-2004
			JP 2001502671 T	27-02-2001
			PT 948320 T	29-08-2003
			WO 9815264 A1	16-04-1998
			SI 948320 T1	31-10-2003
			US 2004132814 A1	08-07-2004
FR 2717387	A	22-09-1995	FR 2717387 A1	22-09-1995
			AU 2076395 A	03-10-1995
			CA 2185690 A1	21-09-1995
			DE 69505361 D1	19-11-1998
			DE 69505361 T2	17-06-1999
			EP 0750493 A1	02-01-1997
			WO 9524890 A1	21-09-1995
			HK 1012553 A1	16-06-2000
			JP 9512788 T	22-12-1997
US 6475510	B1	05-11-2002	AU 1931999 A	12-07-1999
			BR 9813808 A	28-05-2002
			CA 2315088 A1	01-07-1999
			EP 1047407 A1	02-11-2000
			HU 0100469 A2	28-08-2001
			JP 2001526212 T	18-12-2001
			NO 20003150 A	11-08-2000
			NZ 505123 A	25-07-2003

PATENT COOPERATION TREATY

05 AUG. 2005

86

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

ALBIHNS A/S
H C Andersens Boulevard 49
DK-1553 Copenhagen_V
DenmarkDate of mailing (day/month/year)
28 July 2005 (28 07 2005)Applicant's or agent's file reference
P11300_PCInternational application No.
PCT/DK2005/000338

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
24 May 2005 (24.05.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BERTELSEN, Poul Erik
Grøndals Parkvej 54
DK-2720 Vanløse
DenmarkState of Nationality
DKState of Residence
DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BERTELSEN, Poul, Egon
Grøndals Parkvej 54
DK-2720 Vanløse
DenmarkState of Nationality
DKState of Residence
DK

Telephone No.

Facsimile No

Teleprinter No

3. Further observations, if necessary

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ otherThe International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No (41-22) 338 71 30

Authorized officer

Fanny AGRATI

Telephone No (41-22) 338 9644

PATENT COOPERATION TREATY

24 JAN. 2006

87

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

ALBIHNS A/S
H.C. Andersens Boulevard 49
DK-1553 Copenhagen_V
DenmarkDate of mailing (day/month/year)
13 January 2006 (13.01.2006)Applicant's or agent's file reference
P11300_PC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DK2005/000338International filing date (day/month/year)
24 May 2005 (24.05.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NYCOMED DANMARK APS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☒ the name ☒ the address ☒ the nationality ☒ the residence

Name and Address

NYCOMED PHARMA AS
Drammensveien 852
NO-1385 Aster
Norway

State of Nationality

NO

State of Residence

NO

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary

The company in Box 1 has assigned all its rights to the company in Box 2.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ otherThe International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Fanny AGRATI

Facsimile No (41-22) 338 71 30

Telephone No (41-22) 338 9644

PATENT COOPERATION TREATY

24 JAN. 2006

88

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ALBIHNS A/S
H.C. Andersens Boulevard 49
DK-1553 Copenhagen_V
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 13 January 2006 (13.01.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P11300_PC	
International application No. PCT/DK2005/000338	International filing date (day/month/year) 24 May 2005 (24.05.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address BERTELSEN, Poul, Egon Grøndals Parkvej 54 DK-2720 Vanløse Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning		
☐ the person	☐ the name	☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address BERTELSEN, Poul, Egon Joensuuvej 120 Himmelev DK-4000 Roskilde Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☒ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other.	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Fanny AGRATI
Facsimile No (41-22) 338 71 30	Telephone No (41-22) 338 9644

Para uso de la Oficina receptora solamente

PCT

PETITORIO

El abajo firmante solicita que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

No de Solicitud Internacional
Fecha de presentación internacional
Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"
Referencia de archivo del solicitante o agente (si se desea) (12 caracteres máximo) P11300 PC

Cuadro No. 1 TITULO DE LA INVENCION
AGLOMERACION DE UN COMPUESTO QUE CONTIENE CALCIO MEDIANTE COMPACTACION POR RODILLO

Cuadro No. II SOLICITANTE

Nombre y dirección Apellido, seguido por nombre propio, para una entidad legal, designación oficial completa La dirección debe incluir código postal y nombre del país El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia) Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde DINAMARCA	☐ Esta persona es también inventor
	No de teléfono
	No de facsímil
	No de telempresora
No de registro del Solicitante, con la Oficina,	

Estado (esto es, país) de nacionalidad DK	Estado (esto es, país) de residencia DK
--	--

Esta persona es solicitante para los propósitos de ☐ todos los países designados ☒ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario

Cuadro No. III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES)

Nombre y dirección Apellido, seguido por nombre propio, para una entidad legal, designación oficial completa La dirección debe incluir código postal y nombre del país El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia) MATHIESEN, Jacob Rørholmegade 23 DK-950 Hobro DINAMARCA	Esta persona es
	☐ solicitante solamente
	☒ solicitante e inventor
	☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)
No de registro del Solicitante, con la Oficina,	

Estado (esto es, país) de nacionalidad DK	Estado (esto es, país) de residencia DK
--	--

Esta persona es Solicitante para Los propósitos de ☐ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario

☒ Solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja de continuación.

Cuadro No. IV AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

La persona identificada posteriormente es/ha sido citada para actuar en nombre del(los) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como	☒ agente ☐ representante común
(Nombre y dirección Apellido, seguido por nombre propio, para una entidad legal, designación oficial completa La dirección debe incluir código postal y nombre del país) ALBIHNS A/S H C Andersens Boulevard 49 DK-1553 Copenhagen V DINAMARCA	No de teléfono +45 33 97 00 70
	No de facsímil +45 33 97 00 71
	No de telempresora
	No de registro de Agente, con la Oficina,

☐ Marque este recuadro cuando ningún agente o representante común es/haya sido citado y el espacio anterior se usa en su lugar para indicar una dirección especial a la cual se debe enviar la correspondencia.

Continuación del recuadro No III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES)				
Si ninguno de los subcuadros siguientes se utiliza, esta hoja no debe ser incluida en el peticionario				
Nombre y dirección Apellido, seguido por nombre propio, para una entidad legal, designación oficial completa La dirección debe incluir código postal y nombre del país El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia) NIELSEN, Carsten Martin Vandtarnsvej 20 DK-2860 Søborg DINAMARCA			Esta persona es ☐ solicitante solamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue) No de registro del Solicitante, con la Oficina,	
Estado (esto es, país) de nacionalidad DK		Estado (esto es, país) de residencia DK		
Esta persona es solicitante para los propósitos de	☐ todos los países designados	☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☒ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario
Nombre y dirección Apellido, seguido por nombre propio, para una entidad legal, designación oficial completa La dirección debe incluir código postal y nombre del país El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia) OLSEN, Peder Mohr Lindevej 5 DK-4970 Kirke Hyllinge DINAMARCA			Esta persona es ☐ solicitante solamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue) No de registro del Solicitante, con la Oficina,	
Estado (esto es, país) de nacionalidad DK		Estado (esto es, país) de residencia DK		
Esta persona es solicitante para	☐ todos los países designados	☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☐ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario
Nombre y dirección Apellido, seguido por nombre propio, para una entidad legal, designación oficial completa La dirección debe incluir código postal y nombre del país El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia) BERTELSEN, Poul Erik Grøndals Parkvej 54 DK-2720 Vanløse DINAMARCA			Esta persona es ☐ solicitante solamente ☐ solicitante e inventor ☒ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue) No de registro del Solicitante, con la Oficina,	
Estado (esto es, país) de nacionalidad DK		Estado (esto es, país) de residencia DK		
Esta persona es solicitante para	☐ todos los países designados	☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☐ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario
Nombre y dirección Apellido, seguido por nombre propio, para una entidad legal, designación oficial completa La dirección debe incluir código postal y nombre del país El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia) 			Esta persona es ☐ solicitante solamente ☐ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue) No de registro del Solicitante, con la Oficina,	
Estado (esto es, país) de nacionalidad		Estado (esto es, país) de residencia		
Esta persona es solicitante para los propósitos de	☐ todos los países designados	☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☐ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario
☐ Solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja de continuación				

Hoja No 3

Cuadro No V DESIGNACIONES

El depósito del petitorio presente, de acuerdo a la regla 4 9(a), designación de todos los Estados contratantes unidos por el PCT a la fecha del depósito internacional, de patentes regionales y nacionales

No obstante,

- ☐ DE Alemania no está designado por ningún título de protección nacional
☐ KR República de Corea no está designado por ningún título de protección nacional
☐ KU Federación de Rusia no está designado por ningún título de protección nacional

(Los casos mencionados no pueden estar utilizados por (irrevocablemente) las designaciones concernientes con el fin de evitar que una solicitud nacional anterior

Cuadro No VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La prioridad de la(s) siguiente(s) solicitud(es) anterior(es) se reivindica mediante la presente

Fecha de Presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de solicitud anterior	Donde la solicitud anterior es		
		solicitud internacional país o miembro de la OMC	solicitud regional * oficina regional	solicitud internacional Oficina receptora
Inciso (1) 24/05/2004 24 Mayo 2004	PA 2004 00813	DK		
Inciso (2)				
Inciso (3)				

☐ Son indicadas las reivindicaciones de prioridad adicionales en la Casilla Suplementaria

La Oficina Receptora es requerida para preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud(es) anterior (únicamente si la solicitud anterior fue presentada con la Oficina la cual para los propósitos de la presente solicitud es la Oficina receptora) identificada abajo como inciso(s)

☐ todos los incisos ☒ inciso (1) ☐ inciso (2) ☐ inciso (3) ☐ inciso (4) ☐ inciso (5) ☐ otro, ver Casilla Suplementaria

* Donde la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, es indispensable indicar en la Casilla Suplementaria al menos un país que es parte de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial para la cual esa solicitud anterior fue presentada (Regla 4.10(b)(ii) Ver casilla suplementaria

Cuadro No VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional, indique la Autoridad escogida, se puede utilizar el código de dos letras)
ISA/EP

Petición para usar resultados de búsqueda previa, referencia a esa búsqueda (si ha sido llevada a cabo una búsqueda previa o solicitado de la Autoridad de Búsqueda Internacional)

Fecha (día/mes/año)	Número	País (u oficina regional)
21/12/2004	SN 42835 DK	Oficina Europea de Patentes

Casilla No VIII DECLARACIONES

Las siguientes declaraciones están contenidas en las casillas Nos VIII (i) a (v) (marcar las casillas aplicables abajo e indicar en la columna derecha el número de cada tipo de declaración)

- | | | |
|---|---|-------------------------|
| ☐ Casilla No VIII (i) | Declaración respecto a la identidad del inventor | Número de Declaraciones |
| ☐ Casillas No VIII (ii) | Declaración respecto al título del solicitante, a la fecha de presentación Internacional, para solicitar y para ser otorgado una patente | |
| ☐ Casillas No VIII (iii) | Declaración respecto al título del solicitante, respecto a la fecha de Presentación internacional, para reclamar la prioridad de la primera solicitud | |
| ☐ Casilla No VIII (iv) | Declaración de inventoria (únicamente para fines de designación de los Estados Unidos de América) | |
| ☐ Casilla No VIII (v) | Declaración de la descripción no perjudicial o excepciones que carecen de novedad | |

Hoja No 4

Cuadro No IX LISTA DE VERIFICACIÓN IDIOMA DE PRESENTACIÓN	
Esta solicitud internacional contiene los siguientes números de hojas (a) los siguientes números de hoja en forma de papel Petitorio 4 Descripción (excluyendo parte del listado de secuencias) 57 Reivindicaciones 10 Extracto 1 Dibujos 25 listado de secuencias parte de la descripción Sub-total de Hojas Parte de la descripción reservada al listado de secuencias (<i>nombre real de hojas si esta parte es depositada bajo forma de papel, ya sea o no igualmente depositada bajo forma descifrable, por ordenador, ver b) después</i>) Número total de hojas 97 (b) únicamente en forma legible en computadora (Sección 801(a)(i)) (i) ☐ lista de secuencias (ii) ☐ tablas relacionadas de las mismas (c) también en forma legible por computadora (Sección 801(a)(ii)) (i) ☐ listado de secuencias de la descripción presentada en forma legible en computadora únicamente (ii) ☐ tablas relacionada a las mismas Tipo y número de portadores (disco flexible, cederrón, CD-R u otros) de la cual parte del listado de secuencias está contenido el ☐ listado de secuencias ☐ tablas relacionada a las mismas (<i>copias adicionales para ser indicadas bajo el ítem 9(ii) y/o 10(ii), en la columna derecha</i>)	Esta solicitud internacional está acompañada por el (los) siguiente(s) inciso(s) marcado(s) a continuación Número de Incisos 1 ☒ Hoja de cálculo de derechos 2 ☐ poder del apoderado firmado por separado 3 ☐ copia del poder general de abogado 4 ☐ copia de poder general de abogado, número de referencia, si lo hay 5 ☐ declaración que explique carencia de firma 6 ☐ documentos de prioridad identificada en la casilla No VI como el inciso(s) 7 ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma) 8 ☐ indicaciones separadas concernientes a los micro-organismos depositados u otros materiales biológicos 9 ☐ lista de secuencias en forma legible en computadora (indicar también el tipo y número de portador (disco flexible, cederrón, CD-R u otros)) (i) ☐ copia enviada para fines de la búsqueda internacional bajo la Regla 13ter únicamente (y no como parte de la solicitud internacional siguiente) (ii) ☐ (<i>únicamente donde se marca la casilla (b)(i) o (b)(ii) en la columna izquierda</i>) copias adicionales incluyendo, donde sea aplicable, la copia para fines de la búsqueda internacional bajo la Regla 13ter (iii) ☐ junto con la declaración relevante para la identidad de la copia o copias con parte del listado de secuencias mencionada en la columna izquierda 10 ☐ tablas en forma legible en computadora relacionado al listado de secuencias(indicar también el tipo y número de portador (disco flexible, cederrón, CD-R u otros)) (i) ☐ copia enviada para fines de la búsqueda internacional bajo la Regla 13ter únicamente (y no como parte de la solicitud internacional siguiente) (ii) ☐ (<i>únicamente donde se marca la casilla (b)(i) o (b)(ii) en la columna izquierda</i>) copias adicionales incluyendo, donde sea aplicable, la copia para fines de la búsqueda internacional bajo la Regla 13ter (iii) ☐ junto con la declaración relevante para la identidad de la copia o copias con parte del listado de secuencias mencionada en la columna izquierda 11 ☐ otro (<i>especificar</i>)
Figura de los dibujos los cuales deben acompañar el extracto	Idioma de presentación de la Solicitud internacional Inglés
Cuadro No IX FIRMA DEL SOLICITANTE O AGENTE Enseguida de cada firma, indique el nombre de la persona que firma y la capacidad en la cual la persona firma (si tal capacidad no es obvia de la lectura del petitorio) 23 Mayo 2005 ALBIHNS A/S (Rubrica) Marianne Johansen Abogado de Patentes Europeas	

Para uso de la Oficina receptora solamente

1 Fecha del recibo real de la solicitud internacional alegada	2 Dibujos ☐ recibidos. ☐ no recibidos	
3 Fecha corregida del vencimiento del recibo real a los documentos o dibujos recibidos posteriormente pero a tiempo que complementan la solicitud internacional alegada		
4 Fecha del recibo a tiempo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2) del PCT		
5 Autoridad de Búsqueda Internacional especificada por la solicitante ISA/	6 ☐ Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta que la cuota de búsqueda sea pagada	

Fecha del recibo de la copia de registro por la Oficina Internacional

Para uso de la Oficina Internacional solamente

Forma PCT/RO/101 (última hoja) (Enero 2004)

Véanse las notas a la forma de petitorio

X

PARTICULADO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO QUE CONTIENE CALCIO Y UN ALCOHOL DE AZUCAR

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un material particulado y a una forma de dosis sólida, principalmente tabletas que comprenden un compuesto que contiene calcio, de forma regular, tal como una sal de calcio, como una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa y un alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, sorbitol y/o isomaltita que tiene una microestructura como se pone en evidencia por SEM. La invención también se refiere a un proceso para la preparación del material particulado y la forma de dosis sólida. El proceso involucra la aglomeración del compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable por medio de compactación por rodillo. El material particulado obtenido mediante compactación por rodillo es adecuado para el uso en el procesamiento posterior del material particulado en, por ejemplo, tabletas tales como tabletas masticables.

La presente invención está basada en los hallazgos de que el resultado de un proceso de aglomeración mediante el cual el compuesto que contiene calcio es aglomerado, depende de la forma particular del compuesto que contiene calcio y de la microestructura del material utilizado como un aglutinante en el proceso de aglomeración

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El calcio es esencial para un número de funciones clave en el cuerpo, tanto como calcio ionizado y un complejo de calcio (Campbell AK, Clin Sci 1987; 72: 1-10). El comportamiento y desarrollo celulares son regulados por el calcio. En asociación con la troponina, el calcio controla la contracción y la relajación musculares (Ebashi S Proc R Soc Lond 1980, 207: 259-86).

Los canales seleccionados de calcio son una característica universal de la membrana celular y la actividad eléctrica del tejido nervioso, y la descarga de los gránulos neurosecretorios son una función del balance entre los niveles de calcio intracelulares y extracelulares (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984; 779: 201-16). La secreción de hormonas y la actividad de las enzimas y proteínas clave son dependientes del calcio. Finalmente, el calcio como un complejo de fosfato de calcio confiere rigidez y resistencia al esqueleto (Boskey AL, Springer, 1988: 171-26). Debido a que el hueso contiene más del 99% del calcio corporal total, el calcio esquelético también sirve como un depósito de calcio mayor a largo plazo.

Las sales de calcio tales como, por ejemplo, carbonato de calcio son utilizadas como una fuente de calcio, especialmente para pacientes que sufren de o están en riesgo de osteoporosis. Además, el carbonato de calcio es utilizado como un agente neutralizador de ácido en tabletas antiácido.

Además, el calcio puede tener acciones anticancerosas dentro del colon. Varios estudios preliminares han mostrado que las dietas con alto contenido de calcio o la ingestión de suplementos de calcio están asociadas con el cáncer colorrectal reducido. Existe evidencia cada vez mayor de que el calcio en combinación con el ácido acetilsalicílico (ASA) y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDS por sus siglas en inglés) reducen el riesgo del cáncer colorrectal.

Estudios de investigación recientes sugieren que el calcio puede aliviar el síndrome premenstrual (PMS por sus siglas en inglés). Algunos investigadores creen que las perturbaciones en la regulación del calcio son un factor subyacente en el desarrollo de los síntomas de PMS. En un estudio, la mitad de las mujeres de un grupo de 466 personas de mujeres pre-menopáusicas de todos los Estados Unidos, fueron observadas por tres ciclos menstruales y se les administraron 1200 mg de suplementos de calcio diariamente a todo lo

§

largo del ciclo. Los resultados finales mostraron que 48% de las mujeres quienes tomaron placebo tuvieron síntomas relacionados a PMS. Únicamente 30% de aquellas que recibieron tabletas de calcio no los tuvieron.

Las sales de calcio, por ejemplo carbonato de calcio son utilizadas en tabletas y debido a la alta dosis de calcio requerido, tales tabletas están a menudo en la forma de tabletas masticables. Es un reto formular tabletas masticables que contengan una sal de calcio, cuyas tabletas tienen un sabor placentero y una sensación bucal aceptable, sin el sabor dominante característico o la sensación de yeso.

Además, i) la alta dosis de carbonato de calcio (normalmente 300 a 600 mg de calcio elemental dos veces al día, correspondiente a 750-1500 mg de carbonato de calcio dos veces al día), ii) las pobres propiedades inherentes del carbonato de calcio de forma regular, con respecto a las propiedades de formación de tabletas como la compresibilidad, que en consecuencia explica la necesidad de agregar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con el fin de obtener una compresibilidad adecuada, y iii) la sensación bucal o sabor extremadamente malo de una sal de calcio especialmente con respecto al sabor a yeso, hace muy difícil de preparar una tableta que tenga un tamaño pequeño adecuado, que sea convenientemente pequeña para un paciente. Suficiente enmascaramiento del sabor es otro reto mayor cuando se formulan tabletas masticables.

Los presentes inventores han encontrado una forma fácil para producir, por ejemplo, tabletas masticables que contengan un compuesto que contiene calcio, fisiológicamente tolerable, mediante el uso de un granulado que comprende aglomerados del compuesto que contiene calcio. El granulado es obtenido sin el uso de ningún solvente (por ejemplo agua), pero involucra la técnica de compactación por rodillo del compuesto que contiene calcio, para formar aglomerados que tienen propiedades adecuadas para el procesamiento posterior en una forma de dosis sólida, tal como por ejemplo tabletas.

La Patente Europea EP-0,054,333 (Stauffer Chemical Company) describe un proceso para compactar partículas finas de fosfato de calcio por medio de compactación por rodillo para obtener un polvo. El polvo obtenido tiene una densidad aparente más grande que el material inicial, que lo hace adecuado para el uso como un excipiente en la producción de tabletas farmacéuticas. En contraste a la Patente Europea EP-0,054,333 la presente invención no emplea la compactación por rodillo con la ayuda del incremento de la densidad aparente de un excipiente farmacéuticamente aceptable, pero como un novedoso método para la aglomeración, por ejemplo para la constitución de aglomerados de partículas con el fin de incrementar el tamaño medio de partícula hasta un tamaño que sea adecuado para el procesamiento posterior del material en, por ejemplo, tabletas tales como, por ejemplo, tabletas masticables que tienen un sabor y/o sensación bucal aceptables.

Previamente se ha descrito que la calidad del compuesto que contiene calcio, así como el método para la preparación de una composición farmacéutica que contiene el compuesto que contiene calcio son de gran importancia con el fin de obtener sensación bucal y sabor aceptables de una tableta masticable (WO 00/28973). En contraste al documento WO 00/28973 el método de acuerdo a la invención no emplea un paso de aglutinar las partículas entre sí mediante un proceso de granulación húmeda, lo que significa que el método de acuerdo a la invención puede ser empleado ventajosamente cuando se desean incorporar sustancias que son sensibles hacia la humedad. Un ejemplo de tal sustancia es la vitamina D que a menudo es incluida junto con una sal de calcio en una forma de dosis farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona un método alternativo simple de bajo costo para obtener tal forma de dosis, sin la necesidad de un paso, por ejemplo, que involucra la granulación húmeda.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se ha encontrado sorprendentemente que la compactación por rodillo de un compuesto que contiene calcio, junto con un alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable que tiene propiedades aglutinantes, mejora las propiedades para el uso farmacéutico de los compactos

obtenidos con éste.

Como se mencionó anteriormente, en el presente contexto, el proceso de compactación por rodillo de un polvo es aplicado como un método alternativo a los métodos de granulación o aglomeración conocidos, por ejemplo, la granulación húmeda o -cuando las tabletas son preparadas- la compresión directa utilizando aglutinantes anhidros. Los presentes inventores han encontrado que el proceso de compactación por rodillo es un método muy suave que no destruye la posibilidad de obtener productos que tengan una sensación bucal aceptable y al mismo tiempo están exentos de un sabor o sensación similar a yeso, dominante. Normalmente, la compactación por rodillo es empleada con el propósito de incrementar la densidad aparente de una sustancia o composición particular, por ejemplo, con el fin de transportar un material voluminoso a un material menos voluminoso que es más fácil de utilizar en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Al mejor del conocimiento del presente inventor, la compactación por rodillo no ha sido empleada como un proceso de granulación suave que mantenga o que no destruya las propiedades importantes del material (por ejemplo, el compuesto que contiene calcio) de modo que puede ser obtenido un sabor y sensación bucales aceptables.

Con el objetivo de preparar una tableta más pequeña que tenga todavía sensación bucal y sabor aceptables, los presentes inventores han encontrado que el uso de alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables como material aglutinante en el proceso de aglomeración, es particularmente adecuado. No obstante, con el fin de obtener propiedades adecuadas de una composición compactada por rodillo, que contiene un compuesto que incluye calcio, son importantes dos factores principales, a saber las propiedades de compuesto mismo que contiene calcio y la elección del alcohol de azúcar utilizado como un aglutinante en el proceso de aglomeración. Para este fin, los presentes inventores han encontrado que cuando es utilizado un compuesto que contiene calcio, de forma regular, el cual tiene por sí mismo propiedades de compresibilidad muy pobres, entonces -con el fin de obtener un resultado final aceptable- es muy importante que el alcohol de azúcar utilizado tenga una microestructura, por ejemplo una estructura que haga posible una cierta deformación y distribución suficiente a todo lo largo de la tableta durante el proceso de compactación por rodillo con el fin de establecer suficiente unión entre las partículas individuales de calcio (y el alcohol de azúcar).

En el presente contexto, el término "de forma regular" en conexión con un compuesto que contiene calcio, está destinado a denotar que las partículas individuales como se ponen en evidencia por SEM tienen una superficie redondeada o lisa por ejemplo, como los cristales de forma cúbica mostrados en la Figura 15 en la presente. La forma regular da como resultado un área superficial específica relativamente baja, que está por debajo de $1.5 \text{ m}^2/\text{g}$.

En el presente contexto, el término "microestructura" utilizado en conexión con los alcoholes de azúcar, está destinado a denotar un cristal simple del alcohol de azúcar que es un policristal tales como los cristales múltiples o los cristales de fibra que comprenden unidades más pequeñas, por ejemplo, los cristales tienen una subestructura identificable que es detectable por SEM (por ejemplo ver Figura 16 en la presente). La microestructura hace posible una cierta deformación y una distribución suficiente a todo lo largo de la tableta, durante el proceso de compactación por rodillo, con el fin de establecer suficiente unión entre las partículas de calcio individuales (y el alcohol de azúcar). Además, es requerida una compresibilidad suficiente, ver los ejemplos en la presente.

Además, en contraste a lo que es el conocimiento general dentro del campo de la formulación farmacéutica, los presentes inventores han encontrado que un alcohol de azúcar como el sorbitol no es adecuado para el uso en la calidad estándar en general recomendada. Esta calidad tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente $300 \mu\text{m}$, pero como es demostrado en los ejemplos en la presente, tal tamaño medio de partícula es demasiado grande con el fin de hacer posible una distribución suficiente de las partículas de sorbitol alrededor de las partículas del compuesto que contiene calcio, dando como resultado tabletas que contienen propiedades inaceptables con respecto a la resistencia a la trituración. El tamaño de partícula por ejemplo de sorbitol, debe ser mucho más pequeño con el fin de obtener resultados buenos y aceptables con respecto a la resistencia a la trituración.

A

En consecuencia, el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado de acuerdo a la invención tiene un tamaño de partícula medio de a lo más aproximadamente 150 μm tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 110 μm , a lo más aproximadamente 100 μm , a lo más aproximadamente 90 μm , a lo más aproximadamente 80 μm , a lo más aproximadamente 70 μm , a lo más aproximadamente 60 μm , a lo más aproximadamente 50 μm , a lo más aproximadamente 40 μm , a lo más aproximadamente 30 μm , a lo más aproximadamente 20 μm , o aproximadamente 10 μm .

En modalidades específicas, el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado, tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 μm , tal como por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 110 μm o de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 μm .

Además, habría sido esperado que el uso de por ejemplo el sorbitol en un tamaño de partícula mucho más pequeño, podría conducir a problemas de estabilidad, ya que se sabe que el sorbitol es higroscópico y un tamaño de partícula más pequeño incrementa el área superficial y por ende el riesgo de adsorber humedad, por ejemplo de los alrededores. No obstante, como es demostrado en la presente, las tabletas preparadas utilizando un granulado obtenido mediante compactación por rodillo de una composición que contiene el compuesto que contiene calcio y, por ejemplo sorbitol que tiene un tamaño de partícula medio muy por debajo de 300 μm , son estables con respecto a la resistencia a la trituración, por ejemplo, la resistencia a la trituración de las tabletas cuando son almacenadas en cajas de petri abiertas a 25°C y humedad relativa (RH por sus siglas en ingles) de 60% cambia a lo más 50%, tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 40%, a lo más aproximadamente 30%, a lo más aproximadamente 20%, a lo más aproximadamente 15%, a lo más aproximadamente 10% durante el periodo de tiempo que comienza 5 días después de la fabricación, y corre durante el periodo de almacenamiento remanente, por ejemplo 1 mes, 3 meses, etc. Las resistencias a la trituración de las tabletas de la invención deben estar en un intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 140 N.

Tal estabilidad mejorada indica que los productos obtenidos como se describe en la presente son adecuados para los países denominados de la zona 3 ó 4 (como es definido en ICH Q1F), por ejemplo los países que tienen una temperatura promedio relativamente alta y una humedad también relativamente alta

En un aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un material particulado o una forma de dosis sólida que comprende uno o más compuestos que contienen calcio de forma regular, como una sustancia activa y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables, que tienen una microestructura, el proceso involucra la compactación por rodillo y una composición que contiene el compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar. La invención también se refiere al material particulado como tal, así como a una forma de dosis sólida basada en el material particulado. Los alcoholes de azúcar empleados tienen propiedades aglutinantes y -como en el caso del sorbitol y la isomaltá- preferentemente propiedades edulcorantes.

Con el fin de lograr resultados satisfactorios, el alcohol de azúcar (aglutinante) debe estar presente en el material particulado en una concentración de al menos aproximadamente 5% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15%, p/p o al menos aproximadamente 20% p/p

El uso de la compactación por rodillo como un medio para la aglomeración de un compuesto que contiene calcio, para obtener un material particulado que sea adecuado para el uso en la preparación por ejemplo de tabletas masticables que tienen un sabor y sensación bucal aceptables, tiene dos parámetros críticos, a saber la forma de los cristales de carbonato de calcio y la estructura del cristal de alcohol de azúcar. Además, el alcohol de azúcar (aglutinante) farmacéuticamente aceptable está normalmente presente en una concentración mínima de aproximadamente 5% p/p o aproximadamente 10% p/p.

Además, se ha observado también que cuando un compuesto que contiene calcio es empleado, que tiene una densidad aparente de al menos aproximadamente 0.7 g/ml (tal como por ejemplo carbonato de calcio en la forma de Scoralite) entonces la densidad

5

aparente de la composición (que contiene el compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar) sometida a compactación por rodillo, no es marcadamente mayor que la densidad aparente del compuesto mismo que contiene calcio (por ejemplo antes de la compactación por rodillo). De este modo, cuando tal calidad de carbonato de calcio es utilizada, la densidad aparente antes y después de la compactación por rodillo puede no cambiar mucho, por ejemplo, el cambio en la densidad aparente entre el material particulado obtenido y el compuesto que contiene calcio utilizado, es a lo más de aproximadamente 40% tal como, por ejemplo a lo más aproximadamente 30% o a lo más aproximadamente 20% calculado como $[(d_{\text{material particulado}} - d_{\text{que contiene calcio}}) / d_{\text{material particulado}}] \times 100\%$

Como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a un material particulado que comprende uno o más compuestos que contienen calcio, de forma regular, como una sustancia activa y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura. Normalmente, tal material particulado es además procesado en una forma de dosis conveniente tal como tabletas, y tales tabletas deben tener propiedades técnicas adecuadas con el fin de resistir el manejo normal, etc. Además, cuando son preparadas tabletas masticables, las tabletas no deben ser tan duras, por ejemplo que tengan una resistencia a la trituración inaceptablemente alta, de modo que se vuelva difícil para un paciente el masticarlas. En consecuencia, es importante balancear la resistencia a la trituración hasta un nivel aceptable. Como se muestra en el ejemplo de la presente, es posible determinar si un alcohol de azúcar específico es o no adecuado para el uso en la preparación de una material particulado de acuerdo a la invención, al someter el alcohol de azúcar a dos pruebas, a saber i) una foto por SEM demuestra que el alcohol de azúcar tiene una microestructura y ii) una prueba que muestra las propiedades de compresibilidad del alcohol de azúcar mismo. Para este fin, el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable - cuando es comprendido en tabletas que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar utilizando punzones de cara plana de 11.29 mm y una fuerza de compresión máxima de 25 kN- tiene una pendiente de correlación entre la resistencia a la trituración (medida en N) y presión por compresión (medida en (N)) de 7×10^{-3} o más, cuando se prueba utilizando un Autoprobador de Dureza # 4 de Schleuniger o el Probador de Tableta 6D de Schleuniger y una tableta colocada con la dimensión más larga ortogonal a las mandíbulas del aparato de resistencia a la trituración.

Los inventores han encontrado que es de gran ventaja en el proceso de compactación por rodillo utilizar un alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable que tenga propiedades de aglutinación y de endulzamiento. Los ejemplos de aglutinantes o edulcorantes adecuados incluyen sorbitol, maltitol, xilitol, fructosa, lactitol, isomalt, tagatosa y manitol. El sorbitol tiene un efecto edulcorante (comparado a la sucrosa) de 0.55; el maltitol tiene un efecto edulcorante menor de 1, el xilitol que tiene un efecto edulcorante de 1, la isomalt tiene un efecto edulcorante menor de 0.5, etc.

Con el fin de asegurar una distribución suficiente del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable entre las partículas individuales del compuesto que contiene calcio durante la compactación por rodillo, los inventores han encontrado que el aglutinante tiene adecuadamente un tamaño de partícula medio de a lo más aproximadamente 110 μm tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 100 μm , a lo más aproximadamente 90 μm , a lo más aproximadamente 80 μm , a lo más aproximadamente 70 μm , a lo más aproximadamente 60 μm , a lo más aproximadamente 50 μm , a lo más aproximadamente 40 μm , a lo más aproximadamente 30 μm , a lo más aproximadamente 20 μm o aproximadamente 10 μm . Los ejemplos de tales materiales son sorbitol e isomalt.

En la literatura (ver Pharmaceutical Technology, volumen 1 (tableting technology), Michael H Rubinstein (ed.), Ellis Horwood Ltd, 1987) se ha establecido que el sorbitol tiene buenas propiedades de formación de tabletas y que el mezclado de este excipiente incrementará la resistencia de la tableta. No obstante, se ha establecido también que con el fin de obtener este efecto el sorbitol debe ser de una calidad "presente" que sea fabricado mediante secado por rocío. El tamaño de partícula óptimo del sorbitol "presente o al instante" ha sido descrito como de 60-90% entre 212-500 μm , cuando se determina mediante análisis por tamiz. La concentración recomendada en la tableta es de 30 a 80%. No obstante, en el contexto de la presente invención, el sorbitol puede ser utilizado como un aglutinante (que tiene propiedades edulcorantes) en tabletas con base en la compactación por rodillo, y son

8

necesarias desviaciones importantes del uso reportado del sorbitol.:

1. El sorbitol debe ser finamente dispersado o distribuido entre las partículas del compuesto que contiene calcio con el fin de asegurar una unión tan óptima o tan buena como sea posible, esto conduce a las limitaciones con respecto al tamaño de partícula del sorbitol.
2. Un tamaño de partícula de sorbitol correspondiente a $D_{0.5} < 100 \mu\text{m}$ parece ser adecuado. El tamaño de partícula es medido empleando Malvern Mastersizer y el tamaño es dado como $D(v;0.5)$
3. La concentración del sorbitol debe exceder al 5% p/p, y aproximadamente 20% p/p parece ser fino.
4. El sorbitol de la calidad "al instante", mencionado anteriormente podría fallar completamente si se utilizara la distribución de tamaño de partícula anteriormente descrita y relativamente grande.

Especialmente dos alcoholes de azúcar han probado ser adecuados para el uso en el proceso de compactación por rodillo, a saber el sorbitol y la isomalt. No obstante, se contempla que otros alcoholes de azúcar pueden ser también disponibles en una calidad que cumpla los criterios anteriormente mencionados, y tales alcoholes de azúcar son considerados como adecuados para el uso de acuerdo a la invención. Más adelante se mencionan otros alcoholes de azúcar, que pueden cumplir los criterios anteriormente mencionados.

En una modalidad específica, el alcohol de azúcar es sorbitol, principalmente un sorbitol que tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 μm tal como, por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 μm , o de aproximadamente 30 a aproximadamente 45 μm .

En otra modalidad más, el alcohol de azúcar es isomalt, principalmente una isomalt que tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm o de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 μm .

Con la condición de que sea empleado un alcohol de azúcar que cumpla los criterios anteriormente mencionados, es posible utilizar uno o más alcoholes de azúcar que no necesariamente cumplan estos criterios, pero sí otras funciones, por ejemplo como un edulcorante. Tales alcoholes de azúcar son típicamente seleccionados del grupo que consiste de manitol, xilitol, maltitol, inositol y lactitol, y mezclas de los mismos. Los ejemplos son Sorbitoles, Neosorb P100T, Sorbidex P1666B0 y Sorbitol Cristalino Fino Sorbogem disponible de Roquette Freres, Cerestar y SPI Polyols Inc. respectivamente. Maltisorb P90 (maltitol) disponible de Roquette Freres, Xylitol CM50, Fructofin CM (fructosa) y Lactitol CM50 disponible de Danisco Sweeteners, Isomalt ST-PF, Isomalt DC100, Gaio Tagatose y Manitol disponibles de Palatinit, Arla Foods y Roquette, Freres, respectivamente. Los ejemplos adicionales de aglutinantes/edulcorantes basados en sacárido incluyen sucrosa, dextrosa. Las cualidades específicas de sorbitol y de la isomalt que no cumplen los criterios anteriormente mencionados, pueden ser por supuesto también agregadas.

En una modalidad específica, un material particulado de acuerdo a la invención puede comprender una mezcla de sorbitol y xilitol. En tales casos, la proporción en peso entre el sorbitol y el xilitol está normalmente en un intervalo de aproximadamente 1:0.1 hasta aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1:1. Una mezcla de isomalt y xilitol es también adecuada y en tales casos, la proporción en peso entre la isomalt y el xilitol está normalmente en un intervalo de aproximadamente 1:0.1 hasta aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1:1.

En un párrafo dado en lo subsiguiente, se da una descripción de los compuestos que contienen calcio. No obstante, como se menciona anteriormente en la presente, el compuesto que contiene calcio para el uso en el proceso de compactación por rodillo de acuerdo a la

inención tiene una forma regular tal como una sal de calcio como el carbonato de calcio en calidades específicas. En un aspecto preferido, la sal de calcio es carbonato de calcio, y principalmente con una forma y un tamaño de partícula medio correspondiente a aquel de Scoralite 1B o Merck 2064. En una modalidad específica, el carbonato de calcio es Scoralite 1B o Merck 2064.

No obstante, el carbonato de calcio anteriormente mencionado puede ser utilizado en mezcla con otros compuestos que contiene calcio tales como, por ejemplo, aquellos mencionados en la presente en el siguiente párrafo, especialmente citrato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio incluyendo fosfato tricalcico, gluconato de calcio, bisglicino-calcio, citrato-maleato de calcio, hidroxiapatita incluyendo solvatos y mezclas de los mismos.

Normalmente, el contenido del compuesto de calcio de forma regular en el material particulado, está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p o al menos aproximadamente 75% p/p.

El material particulado obtenido mediante compactación por rodillo puede comprender 100% p/p del compuesto que contiene calcio o puede comprender de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% p/p de la cantidad total del compuesto que contiene calcio contenido en la tableta. En consecuencia, una parte de la cantidad total del compuesto que contiene calcio puede ser agregada después de la compactación por rodillo.

Como se mencionó anteriormente, durante el proceso de compactación por rodillo, el carbonato de calcio y el alcohol de azúcar son puestos en contacto estrecho, y debido a la microestructura del cristal del alcohol de azúcar, los cristales de alcohol de azúcar son exprimidos entre el cristal de carbonato de calcio. En consecuencia, una foto SEM del material particulado -cuando es comprimido en una tableta- muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable está en contacto estrecho con las superficies de los cristales de uno o más compuestos que contienen calcio.

Un material particulado de acuerdo a la invención puede comprender además uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables, o una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas. Una descripción de los excipientes farmacéuticamente aceptables, adecuados para el uso en el presente contexto, se da en la presente.

Una sustancia activa particular de interés, es la vitamina D.

Además, la compactación por rodillo de una composición que contiene un compuesto que contiene calcio y un alcohol de azúcar para obtener un material particulado de acuerdo a la invención, conduce a un material particulado que tiene tal capacidad de flujo que -cuando las tabletas son preparadas a partir del material particulado opcionalmente mezclado con a lo más 10% p/p tal como, por ejemplo a lo más aproximadamente 7.5% p/p o a lo más aproximadamente 5% p/p de un deslizante utilizando una máquina tableteadora operando a al menos 300 tabletas por minuto- la variación en masa de las tabletas obtenidas cumplen los requerimientos dados en la Farmacopea Europea. La máquina tableteadora puede estar operando por ejemplo a 1000 tabletas/minuto o aún más tal como, por ejemplo 2000 tabletas/minuto, 3000 tabletas/minuto, 4000 tabletas/minuto, 5000 tabletas/minuto, 6500 tabletas/minuto, etc. El tiempo de residencia durante la preparación de las tabletas es a lo más de aproximadamente 1 segundo.

En una modalidad preferida un material particulado de acuerdo a la invención contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.

En otra modalidad específica un material particulado de acuerdo a la invención comprende de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p del compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5% a aproximadamente 35% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de ingredientes llegue a 100% p/p.

Más específicamente, un material particulado de acuerdo a la invención contiene preferentemente de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p de sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos

Un material particulado de acuerdo a la invención puede ser utilizado como tal, pero normalmente éste es fabricado en una forma de dosis sólida adecuada. Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser agregados con el fin de preparar la forma de dosis. La forma de dosis está destinada para la administración oral por ejemplo en la forma de una unidad simple o una forma de dosis de unidades múltiples tales como, por ejemplo, en la forma de tabletas, cápsulas, sacos, esferas, pellas o similares.

En una modalidad preferida, la forma de dosis sólida de acuerdo a la invención está en la forma de tabletas.

En una modalidad específica, las tabletas tienen una forma y dimensiones esencialmente como se muestra en la Figura 24 de la presente. Esta forma está especialmente diseñada para romper fácilmente la tableta en dos mitades esencialmente del mismo tamaño, por ejemplo, que contiene esencialmente la misma cantidad de calcio. El rompimiento es proporcionado al colocar la tableta sobre una superficie plana, por ejemplo una tableta y luego mediante el uso por ejemplo de dos dedos que presionan simultáneamente sobre cada extremo de la tableta. Debido al hecho de que la tableta está en contacto con la mesa únicamente en un punto, esto es posible.

Una forma de dosis sólida de acuerdo a la invención puede contener una cantidad de uno o más compuestos que contiene calcio correspondientes a aproximadamente 300 a aproximadamente 1200 mg de calcio tal como, por ejemplo, de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg de calcio. Normalmente, la concentración total de uno o más compuestos que contiene calcio en la forma de dosis está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 99% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p.

En una modalidad específica, la concentración total del material particulado contenido en la forma de dosis es de aproximadamente 65% a aproximadamente 100% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 75% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 80% a aproximadamente 95% o de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% p/p.

En otra modalidad específica, una forma de dosis sólida de acuerdo a la invención contiene de aproximadamente 60% a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p. Alternativamente, una forma de dosis sólida contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p del complicaciones cardiovasculares, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p tal como, por ejemplo de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y de

aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes represente el 100% p/p.

Una foto SEM de una superficie fracturada de la forma de dosis sólida, muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar está en contacto estrecho con las superficies de uno o más compuestos que contiene calcio.

Como se menciona anteriormente en la presente, una forma de dosis sólida de acuerdo a la invención es estable. En consecuencia, la resistencia a la trituración de las tabletas cuando son almacenadas en cajas de Petri abiertas a 25°C y 60% de humedad relativa a lo más cambia 50% tal como, por ejemplo a lo más aproximadamente 40%, a lo más aproximadamente 30%, a lo más aproximadamente 20%, a lo más aproximadamente 15%, a lo más aproximadamente 10% durante un periodo de tiempo que comienza 5 días después de la fabricación y corre durante el periodo de almacenamiento restante. La estabilidad aceptable es obtenida si una tableta durante el periodo de almacenamiento total (por ejemplo 1 mes, 3 meses) en cajas de Petri abiertas tiene una resistencia a la trituración en un intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 140 N.

En un aspecto preferido, una forma de dosis sólida está en la forma de una tableta masticable, chupable y/o tragable. De manera importante para las tabletas masticables es el sabor, y tales tabletas de la invención deben tener un sabor aceptable con respecto a la dulzura, sabor y sensación de yeso cuando es probada por un panel de prueba sensorial profesional/experto de al menos 6 personas.

Una forma de dosis sólida de acuerdo a la invención puede comprender un edulcorante seleccionado del grupo que consiste de dextrosa, fructosa, glicerina, glucosa, isomaltá, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sucrosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, alitame, aspartame, acesulfame potásico, ácido ciclámico, sal de ciclamato (por ejemplo ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), neohesperidina dihidrochalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina (por ejemplo sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio), y mezclas de las mismas.

La invención también se refiere a un proceso para la preparación de un material particulado como se definió anteriormente, el proceso comprende la composición compactación por rodillo de una composición que incluye el compuesto que contiene calcio de forma regular, y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura. Los detalles concernientes a este aspecto aparecen a partir de las reivindicaciones anexas y de la descripción anterior, con relación al material particulado, aplicando *mutatis mutandis* a este y otros aspectos de la invención.

Un aspecto adicional de la invención es combinar la fabricación de un material particulado y la fabricación de tabletas. Mediante el uso de rodillos de bolsa sobre el compactador de rodillo, una mezcla en polvo puede ser transformada directamente en una forma de dosis sólida, es decir una tableta.

Un aspecto adicional de la invención es un proceso para preparar una tableta que comprende un compuesto que contiene calcio, el proceso comprende:

- i) preparar un material particulado como se define en la presente,
- ii) mezclar opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o aditivos y/o una o más sustancias activas, y
- iii) comprimir el material en tabletas.

Normalmente, la compresión en el paso iii) es realizada a una fuerza de compresión que es ajustada con respecto al diámetro y a la altura deseada de la tableta, de modo que la fuerza de compresión aplicada es a lo más de aproximadamente 80 kN tal como, por ejemplo, a lo más 70 kN, a lo más 60 kN, a lo más 50 kN, a lo más aproximadamente 40 kN, a lo más aproximadamente 30 kN, o a lo más aproximadamente 20 kN cuando las tabletas tienen un diámetro de aproximadamente 16 mm o es en forma de cápsula (9.4 x 18.9 mm) y son obtenidas alturas resultantes de a lo más aproximadamente 10 mm tal como, por ejemplo,

19

aproximadamente 9 mm, aproximadamente 8 mm o aproximadamente 7 mm o aproximadamente 6 mm.

Específicamente, la invención se refiere a un proceso de acuerdo a la preparación de una tableta que comprende:

- i) carbonato de calcio
- ii) sorbitol y/o isomaltita,
- iii) una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La tableta puede comprender:

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p de carbonato de calcio,
- ii) de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% p/p de sorbitol y/o isomaltita,
- iii) de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1% p/p de una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

con la condición de que la cantidad total de ingredientes corresponda a aproximadamente 100% p/p

Compuesto que contiene calcio

El compuesto que contiene calcio contenido en un material particulado elaborado de acuerdo a la invención es un compuesto que contiene calcio fisiológicamente tolerable que es terapéutica y/o profilácticamente activo.

El calcio es esencial para un número de funciones clave en el cuerpo, ya sea como calcio ionizado y un complejo de calcio (Campbell AK, Clin Sci 1987, 72: 1-10). El comportamiento y crecimiento celulares son regulados por el calcio. En asociación con la troponina, el calcio controla la contracción muscular y la relajación (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207: 259-86).

Los canales seleccionados de calcio son una característica universal de la membrana celular y la actividad eléctrica de tejido nervioso, y la descarga de los gránulos neurosecretores son una función del balance entre los niveles de calcio intracelulares y extracelulares (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984; 779: 201-16). La secreción de hormonas y la actividad de enzimas clave y proteínas, son dependientes del calcio. Finalmente, el calcio como un complejo de fosfato de calcio confiere rigidez y resistencia al esqueleto (Boskey AL. Springer, 1988: 171-26). Debido a que el hueso contiene más de 99% del calcio corporal total, el calcio esquelético también sirve como un depósito de calcio mayor a largo plazo.

Las sales de calcio tales como, por ejemplo, carbonato de calcio son utilizadas como una fuente de calcio, especialmente para pacientes que sufren de o están en riesgo de osteoporosis. Además, se utiliza carbonato de calcio como un agente neutralizador de ácido en tabletas antiácidas.

Como se mencionó anteriormente, el calcio tiene un número de funciones importantes dentro del cuerpo de un mamífero, en particular en humanos. Además, en muchos modelos animales, la baja ingestión crónica de calcio produce osteopenia. La osteopenia afecta el hueso canceloso más que el hueso cortical, y puede no ser completamente reversible con la suplementación de calcio. Si el animal está creciendo, la ingestión reducida de calcio conduce a enanismo. En el neonato humano prematuro entre más alta sea la ingestión de calcio, mayor es el incremento en el acrecentamiento esquelético del calcio el cual, si es lo suficientemente alto, puede igualar la retención de calcio gestacional. Durante el crecimiento la deficiencia crónica de calcio provoca raquitismo. Los suplementos de calcio en niños saludables pre- y post-púberes conduce a una masa incrementada del hueso. En adolescentes, entre mayor sea la ingestión de calcio, mayor es la retención de calcio, con la mayor retención que ocurre justo después de la menarca. Tomados conjuntamente, estos datos sugieren que en niños y adolescentes considerados como consumidores de una ingestión adecuada de calcio, la masa ósea máxima puede ser optimizada al suplementar la

dieta con calcio. Los mecanismos involucrados en la optimización de la deposición de calcio en el esqueleto durante el crecimiento, son desconocidos. Éstas son probablemente propiedades innatas del proceso de mineralización que asegura la calcificación óptima de los osteoides si los suministros de calcio son altos. Los factores responsables para la disminución de crecimiento en estados de deficiencia de calcio son también desconocidos, pero involucran claramente factores de crecimiento que regulan el tamaño del esqueleto.

En adultos la suplementación con calcio reduce la tasa de pérdida ósea relacionada a la edad (Dawson-Hughes B. Am. J Clin Nut 1991; 54 S274-80). Los suplementos de calcio son importantes para individuos quienes no pueden o tampoco obtendrán ingestiones de calcio óptimas de los alimentos. Además, el suplemento de calcio es importante en la prevención y tratamiento de osteoporosis, etc.

Además, el calcio puede tener acciones anticancerosas dentro del colon. Varios estudios preliminares han mostrado que las dietas altas en calcio o la ingestión de suplementos de calcio están asociadas con el cáncer colorrectal reducido. Existe evidencia cada vez mayor de que el calcio en combinación con el ácido acetilsalicílico (ASA) y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAIDS) reducen el riesgo de cáncer colorrectal.

Estudios de investigación recientes sugieren que el calcio puede aliviar el síndrome premenstrual (PMS). Algunos investigadores creen que las perturbaciones en la regulación del calcio son un factor subyacente en el desarrollo de los síntomas de PMS. En un estudio, la mitad de mujeres de un grupo de 466 personas de mujeres pre-menopáusicas de los Estados Unidos fueron rastreadas por tres ciclos menstruales y se les administraron 1200 mg de suplementos de calcio diariamente a todo lo largo del ciclo. Los resultados finales mostraron que 48% de las mujeres quienes tomaron placebo tenían síntomas relacionados a PMS. Únicamente 30% de aquellas que recibieron tabletas de calcio no los tuvieron.

Las sales de calcio como por ejemplo carbonato de calcio son utilizadas en tabletas, y debido a la alta dosis del calcio requerido, tales tabletas están a menudo en la forma de tabletas masticables. Es un reto formular, por ejemplo tabletas masticables que contengan una sal de calcio, cuyas tabletas tengan un sabor placentero y una sensación bucal aceptable, sin el característico sabor dominante o sensación de yeso.

Un compuesto que contiene calcio para el uso de acuerdo a la invención puede ser, por ejemplo, bisglicino-calcio, acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, citrato-malato de calcio, comato de calcio, fluoruro de calcio, glubionato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, hidroxapatita de calcio, lactato de calcio, lactobionato de calcio, lactogluconato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, estearato de calcio y fosfato tricálcico. Otras fuentes de calcio pueden ser sales de calcio solubles en agua, o complejos como por ejemplo alginato de calcio, EDTA cálcico y similares, o compuestos orgánicos que contienen calcio como por ejemplo, organofosfatos de calcio. El uso de hanna de hueso, dolomita y otras fuentes de calcio no refinadas, es desaprobado, debido a que estas fuentes pueden contener plomo y otros contaminantes tóxicos. No obstante, tales fuentes pueden ser relevantes si éstas son purificadas a un grado deseado.

El compuesto que contiene calcio puede ser utilizado solo o en combinación con otros compuestos que contienen calcio.

De interés específico es el bisglicino-calcio, acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, citrato-malato de calcio, comato de calcio, fluoruro de calcio, glubionato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, hidroxapatita de calcio, lactato de calcio, lactobionato de calcio, lactogluconato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, estearato de calcio y fosfato tricálcico. Las mezclas de diferentes compuestos que contienen calcio pueden ser también utilizadas. Como aparece a partir de los ejemplos de la presente, el carbonato de calcio es especialmente adecuado para el uso como un compuesto que contiene calcio y el carbonato de calcio tiene un alto contenido de calcio.

De interés particular es el carbonato de calcio.

12

Normalmente, una tableta elaborada de acuerdo a la invención contiene una cantidad del compuesto que contiene calcio correspondiente a aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 mg de calcio tal como, por ejemplo, de aproximadamente 150 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg de calcio.

Carbonato de calcio

El carbonato de calcio puede estar en tres diferentes estructuras cristalinas: calcita, aragonita y vatenta. Mineralógicamente, éstas son fases minerales específicas, las cuales se refieren al arreglo distinto de los átomos de calcio, carbono y oxígeno en la estructura cristalina. Estas distintas fases influyen la forma y simetría de las formas cristalinas. Por ejemplo, la calcita está disponible en cuatro formas diferentes. cristales escalenohédricos, prismáticos, esféricos y rombohédricos, y cristales de aragonita pueden ser obtenidos, por ejemplo como formas discretas o agrupadas en forma de aguja. Otras formas son también disponibles tales como, por ejemplo, las formas cúbicas (Scoralite 1A + B de Scora).

Como se muestra en los ejemplos de la presente, una calidad adecuada particular del carbonato de calcio es el carbonato de calcio que tiene un tamaño de partícula medio de 60 μm o menos, tal como, por ejemplo, 50 μm o menos 40 μm o menos.

Además, una calidad interesante del carbonato de calcio tiene una densidad aparente por debajo de 2 g/ml.

El carbonato de calcio 2064 Merck (disponible de Merck, Darmstadt, Alemania) que tiene un tamaño de partícula medio de 10 a 30 μm , una densidad aparente de 0.4 a 0.7 g/ml, y un área superficial específica de 0.3 m^2/g ;

El carbonato de calcio 2064 Merck (disponible de Merck, Darmstadt, Alemania) que tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 3.9 μm , una densidad aparente de 0.4 a 0.7 g/ml;

Scoralite 1A (disponible de Scora Watngant SA, Francia) tiene un tamaño de partícula medio de 5 a 20 μm , una densidad aparente de 0.7 a 1.0 g/ml, y un área superficial específica de 0.6 m^2/g ,

Scoralite 1B (disponible de Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño de partícula medio de 10-25 μm , una densidad aparente de 0.9 a 1.2 g/ml, y un área superficial de 0.4 a 0.6 m^2/g ,

Scoralite 1A+B (disponible de Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño de partícula medio de 7-25 μm , una densidad aparente de 0.7 a 1.2 g/ml, y un área superficial de 0.35 a 0.8 m^2/g ;

Pharmacarb LL (disponible de Chr. Hansen, Mahawah New Jersey) tiene un tamaño de partícula medio de 12-16 μm , una densidad aparente de 1.0 a 1.5 g/ml, y un área superficial de 0.7 m^2/g ;

Sturcal H tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 μm , una densidad aparente de 0.48 a 0.61 g/ml;

Sturcal F tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 2.5 μm , una densidad aparente de 0.32 a 0.43 g/ml,

Sturcal M tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 7 μm , una densidad aparente de 0.7 a 1.0 g/ml, y un área superficial específica de 1.0 m^2/g ;

Mikhart 10, SPL, 15, 40 y 65 (disponible de Provencale, Provencale, Francia);

Mikhart 10 tiene un tamaño de partícula de 10 μm ,

Mikhart SPL tiene un tamaño de partícula de 20 μm ,

Mikhart 15 tiene un tamaño de partícula de 17 μm ,

Mikhart 40 tiene un tamaño de partícula de 30 μm , una densidad aparente de 1.1 a 1.5 g/ml;

Mikhart 65 tiene un tamaño de partícula de 60 μm , una densidad aparente de 1.25 a 1.7 g/ml;

Omyapure 35 (disponible de Omya S.A.S, París, Francia) tiene un tamaño de partícula medio de 5-30 μm , y un área superficial específica de 2.9 m^2/g ,

Socal P2PHV (disponible de Solvay, Bruselas, Bélgica) tiene un tamaño de partícula medio de 1.5 μm , una densidad aparente de 0.28 g/ml, y un área superficial específica de 7.0 m^2/g ;

Calci Pure 250 Heavy, Calci Pure 250 Extra Heavy y Calci Pure GCC HD 212 con un tamaño de partícula medio de 10-30 μm , una densidad aparente de 0.9-1.2 g/ml, y un área superficial específica de 0.7 m^2/g (disponible de Particle Dynamic Inc, St. Louis Montana).

El contenido del compuesto que contiene calcio en una tableta elaborada de acuerdo a la presente invención está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p o al menos aproximadamente 75% p/p

Normalmente, la dosis de calcio para fines terapéuticos o profilácticos es de aproximadamente 350 mg (por ejemplo neonatos) hasta aproximadamente 1200 mg (mujeres lactantes) diariamente. La cantidad del compuesto que contiene calcio en las tabletas puede ser ajustada a aquella de las tabletas que son adecuadas para la administración 1 a 4 veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día.

Como se mencionó anteriormente, el granulado obtenido mediante el método de acuerdo a la invención puede ser utilizado como tal, pero es también muy adecuado para fabricarse adicionalmente en formas de dosis sólidas como por ejemplo tabletas, cápsulas o sacos.

Una persona experta en la técnica sabrá cómo ajustar la composición y los diversos parámetros de proceso con el fin de obtener un producto deseado que contiene calcio.

En una modalidad de la invención, el granulado obtenido mediante el presente método está destinado a ser fabricado en tabletas. Frecuentemente, es necesario agregar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo lubricantes) con el fin de evitar la adherencia y/o incrementar la capacidad de flujo del granulado obtenido. En consecuencia, el método puede también comprender un paso de mezclar el granulado obtenido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En el caso que se desee incluir otras sustancias activas diferentes al compuesto que contiene calcio, el método puede también comprender el paso de agregar una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa al granulado obtenido.

Tales sustancias incluyen uno o más nutrientes tales como, por ejemplo, una o más vitaminas o minerales. En una modalidad específica, la sustancia activa adicional es una vitamina D tal como, por ejemplo, vitamina D₃, vitamina D₂ o derivados de las mismas

Vitamina D u otras sustancias activas

Un material particulado así como una tableta obtenida de acuerdo a la invención, pueden comprender una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa, adicional. De interés particular son uno o más compuestos de vitamina D. Los ejemplos no limitantes son

74

vitamina D₃ anhidra, 100 CWS disponible de Roche y vitamina D₃ anhidra 100 GFP disponible de BASF.

Un material particulado o tableta elaborado de acuerdo a la invención puede comprender una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa adicional, o ésta puede contener uno o más nutrientes tales como, por ejemplo una o más vitaminas o minerales. De interés específico son por ejemplo la vitamina B, vitamina C, vitamina D y/o vitamina K y minerales como por ejemplo zinc, magnesio, selenio, etc.

De interés particular son uno o más compuestos de vitamina D tales como, por ejemplo, vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina D₃ (colecalfiferol) incluyendo vitamina D₃ anhidra, 100 CES disponible de Roche y vitamina D₃ anhidra 100 GFP disponible de BASF

Además de su acción sobre el calcio y la homeostasis esquelética, la vitamina D está involucrada en la regulación de varios sistemas mayores en el cuerpo. Las acciones de la vitamina D son medicadas en el genoma por un complejo formado por 1,25-(OH)₂vitamina D principalmente producida en el riñón, con el receptor de vitamina D (VDR). El último es ampliamente distribuido en muchos tipos celulares. El complejo 1,25-(OH)₂vitamina D/VDR tiene importantes papeles reguladores en la diferenciación celular y en el sistema inmune. Algunas de estas acciones son probablemente dependientes de la habilidad de ciertos tejidos diferentes del riñón para producir 1,25-(OH)₂vitamina D localmente, y actuar como un parácrino (Adams JS et al Endocrinology 1996; 137: 4514-7)

En humanos, la deficiencia de vitamina D da como resultado raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. La anomalía básica es un retraso en la proporción de mineralización osteoide conforme ésta es colocada por los osteoblastos (Peacock M. London Livingstone, 1993: 83-118) No es claro si este retraso es debido o no a una falla del mecanismo dependiente de 1,25-(OH)₂vitamina D en el osteoblasto, o a suministros reducidos de calcio y fosfato, secundarios a la mala absorción o a una combinación de ambos. Acompañando el retraso de la mineralización, existe suministro reducido de calcio y fosfato, el hiperparatiroidismo secundario severo, con hipocalcemia e hipofosfatemia, y conversión ósea incrementada.

La insuficiencia de vitamina D, la fase preclínica de la deficiencia de vitamina D, también provoca un suministro reducido de calcio e hiperparatiroidismo secundario, aunque de un grado más leve que aquel encontrado con la deficiencia. Si este estado permanece crónico, resulta la osteopenia. El proceso bioquímico subyacente a este estado de insuficiencia de calcio es probablemente nivel inapropiado de 1,25-(OH)₂vitamina D debido a una reducción en su sustrato 25-OHD (Francis RM et al. Eur J Clin Invest 1983; 13. 391-6). El estado de insuficiencia de la vitamina D es más comúnmente encontrado en ancianos. Con la edad existe una disminución en la 25-OH-vitamina D en suero debido a una exposición disminuida a la luz solar y posiblemente a la síntesis disminuida en la piel. Además, en los ancianos la condición es exacerbada por una disminución en la ingestión de calcio y una disminución paradójica en la absorción de calcio. La reducción en la función renal con la edad que da origen a la producción renal reducida de 1,25-(OH)₂vitamina D, puede ser un factor contribuyente. Existe un número de estudios de los efectos de la suplementación con vitamina D sobre la pérdida ósea en los ancianos. Algunos son sin suplementación de calcio y otros con suplementación de calcio. A partir de los estudios parece que aunque la suplementación con vitamina D es necesaria para revertir la deficiencia y la insuficiencia, es aún más importante en cuanto a que el esqueleto está relacionado para proporcionar suplementación de calcio, ya que el defecto esquelético mayor es la deficiencia de calcio. En la literatura basada en las pruebas clínicas, hallazgos recientes sugieren tendencias de necesidad para dosis más altas de vitamina D para pacientes ancianos (Compston JE BMJ 1998; 317. 1466-67). Un estudio cuasi aleatorio abierto de inyecciones anuales de 150,000 a 300,000 UI (unidades internacionales) de vitamina D (correspondientes a aproximadamente 400-800 UI/día) mostraron una reducción significativa en la proporción o tasa de fracturas general pero no en la tasa de fractura de cadera en pacientes tratados (Heikinheimo RJ et al. Calcif Tissue Int 1992, 51 105-110).

Como aparece de lo anterior, es de interés una combinación de calcio y vitamina D. La Permición Diaria recomendada (RDA por sus siglas en inglés) de calcio y vitamina D₃ son

como sigue (Comisión Europea. Reporte sobre la osteoporosis en la Comunidad Europea. Acción para prevención. Oficina para Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, Luxemburgo 1998)

Grupo	Edad (años)	Calcio (mg)*	Vitamina D3 (mg)
Neonato	0-0 5	400	10-25
	0 5-1 0	360-400	10-25
Niños	1.0-3 0	400-600	10
	4 0-7 0	450-600	0-10
	8 0-10	550-700	0-10
Hombres	11-17	900-1000	0-10
	18-24	900-1000	0-15
	25-65	700-800	0-10
	65+	700-800	10
Mujeres	11-17	900-1000	0-15
	18-24	900-1000	0-10
	25-50	700-800	0-10
	51-65	800	0-10
	65+	700-800	10
Embarazadas		700-900	10
Lactando		1200	10

*RDA del calcio varía de país a país y está siendo reevaluada en muchos países

La vitamina D es muy sensible hacia la humedad y es sometida a degradación. Por lo tanto, la vitamina D es a menudo administrada en una matriz protectora. En consecuencia, cuando son preparadas tabletas que contienen una vitamina D es de la mayor importancia que las fuerzas de compresión aplicadas durante el paso de formación de las tabletas no disminuye el efecto protector de la matriz y detenore por ende la estabilidad de la vitamina D. Para este fin, la combinación de los diversos ingredientes en un granulado o tableta elaborado de acuerdo a la invención, ha probado ser muy adecuado en aquellos casos donde la vitamina D también es incorporada en la composición, ya que es posible emplear una fuerza de compresión relativamente baja durante la formación de la tableta y todavía lograr una tableta con resistencia mecánica adecuada (resistencia a la trituración, friabilidad, etc.).

Como se indicó anteriormente, una tableta que contiene vitamina D es contemplada para cumplir los siguientes requerimientos con respecto a la estabilidad:

Después del almacenamiento en un recipiente cerrado a 25°C a 60% de humedad relativa (RH) por al menos 6 meses tal como por ejemplo, al menos 1 año, al menos 1.5 años, al menos 2 años o al menos 5 años, existe una disminución en el contenido de vitamina D de a lo más aproximadamente 15% p/p tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 10% p/p o a lo más aproximadamente 5% p/p.

Después del almacenamiento en un recipiente cerrado a 40°C a 75% de humedad relativa (RH) por al menos 1 mes tal como, por ejemplo, al menos 2 meses, al menos 4 meses o al menos 6 meses, existe una disminución en el contenido de vitamina D de a lo más

96

aproximadamente 15% p/p tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 10% p/p o a lo más aproximadamente 5% p/p

En una modalidad específica, la invención proporciona una tableta que comprende:

- i) un compuesto que contiene calcio como una sustancia activa,
- ii) una vitamina D, y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes o activos farmacéuticamente aceptables.

Más específicamente, la tableta puede comprender:

- i) al menos 200 mg del compuesto que contiene calcio (intervalo normal de 200-1500 mg),
- ii) al menos 5 µg de vitamina D (intervalo normal 5-100 µg-1 µg = 40 UI), y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes o activos farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad específica, la invención proporciona una tableta que comprende:

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p del compuesto que contiene calcio,
- ii) de aproximadamente 0.00029% a aproximadamente 0.0122% p/p de una vitamina D, y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes o activos farmacéuticamente aceptables con la condición de que la cantidad total de ingredientes corresponda a aproximadamente 100% p/p

En particular, la tableta puede comprender.

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p del compuesto que contiene calcio,
- ii) de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p de un agente edulcorante,
- iii) de aproximadamente 0.12% a aproximadamente 4.9% p/p de una vitamina D incluyendo una matriz protectora,
- iv) opcionalmente uno o más excipientes o activos farmacéuticamente aceptables con la condición de que la cantidad total de los ingredientes corresponda a aproximadamente 100% p/p.

Excipientes farmacéuticamente aceptables

En el presente contexto, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" está destinado a denotar cualquier material, el cual es inerte en el sentido de que éste sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico *per se*. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser agregado a la sustancia farmacológica activa con el propósito de hacer posible obtener una composición farmacéutica, que tiene propiedades técnicas aceptables. Aunque un excipiente farmacéuticamente aceptable puede tener cierta influencia sobre la liberación de la sustancia farmacológica activa, los materiales útiles para obtener la liberación modificada no son incluidos en esta definición

El compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar puede también ser mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables antes o después de la compactación por rodillo. Tales excipientes incluyen aquellos normalmente utilizados en la formulación de formas de dosis sólidas tales como por ejemplo, rellenos, aglutinantes, desintegradores, lubricantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, incluyendo edulcorantes, agentes ajustadores del pH, agentes estabilizadores, etc.

Típicamente, un desintegrador es seleccionado del grupo que consiste de: croscarmelosa de sodio (un polímero reticulado de carboximetilcelulosa de sodio), crospovidona, almidón NF; polacrilina sódica o potásica y glicolato de almidón de sodio. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que es deseable que las tabletas compresibles se desintegren dentro de 30 minutos, más deseablemente dentro de 10 minutos, de manera más deseable dentro de 5 minutos; por lo tanto, el desintegrador utilizado da como resultado preferentemente la desintegración de la tableta dentro de 30 minutos, más preferentemente dentro de 10

47

minutos, lo más preferentemente dentro de 5 minutos

Los ejemplos de desintegradores que pueden ser utilizados son, por ejemplo, derivados de celulosa, incluyendo celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (por ejemplo LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH 30); almidones, incluyendo almidón de papa; croscarmelosa de sodio (por ejemplo sal de carboximetilcelulosa de sodio reticulada, por ejemplo Ac-Di-Sol®); ácido algínico o alginatos; polivinilpirrolidona insoluble (por ejemplo Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kolidon® CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10), carboximetilalmidón de sodio (por ejemplo Primogel® y Explotab®)

Los rellenos/diluyentes/aglutinantes pueden ser incorporados tales como polioles, sucrosa, sorbitol, manitol, Erytrol®, Tagatose®, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por rocío, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (por ejemplo diversos grados de Avicel®, tal como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® y Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución) (por ejemplo L-HPC-CH31, L-HPC-LH11, LH 22, LH 21, LH 20, LH 32, LH 31, LH 30), dextrinas, maltodextrinas (por ejemplo Lodex® 5 y Lodex® 10), almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de papa, almidón de maíz y almidón de arroz), cloruro de sodio, fosfato de sodio, sulfato de calcio, carbonato de calcio

En las composiciones farmacéuticas elaboradas de acuerdo a la presente invención, ha probado ser muy adecuada especialmente la celulosa microcristalina, la L-hidroxipropilcelulosa, las dextrinas, las maltodextrinas, los almidones y los almidones modificados.

En una modalidad específica de la invención, el compuesto que contiene calcio puede ser compactado por rodillo junto con uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, o un aglutinante puede ser agregado después de la compactación por rodillo. Los aglutinantes adecuados incluyen aquellos normalmente utilizados dentro del campo farmacéutico, aunque los aglutinantes usualmente empleados en los procesos de granulación húmeda no es probable que sean capaces de funcionar al mismo grado ya que no está esencialmente presente el líquido durante la aglomeración.

Más específicamente, los ejemplos incluyen derivados de celulosa que incluyen metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC, L-HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa microcristalina (MCC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), etc; mono-, di-, oligo-, polisacáridos incluyendo dextrosa, fructosa, glucosa, isomalt, lactosa, maltosa, sucrosa, tagatosa, trehalosa, inulina y maltodextrina; polioles que incluyen alcoholes de azúcar tales como, por ejemplo lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol e inositol; polivinilpirrolidona incluyendo Kollidon K30, Kollidon 90F o Kollidon VA64 y proteínas incluyendo caseína

Los deslizantes y lubricantes pueden ser incorporados tales como el ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos con altas temperaturas de fusión, sílice coloidal, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles y alquilsulfatos.

Los surfactantes pueden ser empleados tales como los no iónicos (por ejemplo polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, monoisoestearato de sorbitan, monolaurato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, troleato de sorbitan, monooleato de glicerilo y alcohol polivinílico), los aniónicos (por ejemplo, docusato de sodio y laurilsulfato de sodio) y los cationicos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cetrimida) o mezclas de los mismos

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados pueden incluir colorantes, agentes saborizantes, y agentes amortiguadores.

Como aparece a partir de las reivindicaciones, la presente invención también proporciona un método que comprende el paso de procesar el material particulado obtenido mediante

compactación por rodillo en una forma de dosis sólida. Tales formas de dosis pueden estar provistas con un recubrimiento, con la condición de que el recubrimiento no retarde sustancialmente la liberación de la sustancia farmacológica activa desde la composición. Típicamente, puede ser empleado un recubrimiento de película.

Los lubricantes adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y similares. Preferentemente, se utiliza estearato de magnesio.

Los agentes de volumen adecuados incluyen xilitol, manitol, azúcares compresibles, lactosa, fosfato de calcio y celulosas microcristalinas.

Los edulcorantes artificiales adecuados incluyen dextrosa, fructosa, glicerina, glucosa, isomalta, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sucrosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, alitame, aspartame, acesulfame potásico, ácido ciclámico, sal de ciclamato (por ejemplo ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), neohesperidina dihidrochalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina (por ejemplo sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio), y mezclas de los mismos.

Si se desea, pueden ser agregados a la composición agentes saborizantes y colorantes FD & C conocidos.

Aspecto específico relacionado a las tabletas diseñadas para las máquinas surtidoras de dosis

En el mundo de hoy en día el área global del cuidado de la salud enfrenta cambios mayores. El futuro mantiene el avance médico posterior con una población anciana cada vez mayor que demanda cuidado intenso. Para mejorar el cumplimiento por ejemplo para la población anciana, el envasado de medicinas en paquetes de dosis unitaria/múltiples diaria ("surtido de dosis") es implementado en cada vez más y más países tales como por ejemplo, los países europeos. Típicamente la medicina es dosificada por un periodo de dos semanas y el paquete de dosis diaria contiene, por ejemplo, paquetes/bolsas para la medicación en la mañana, medio día, en la tarde y media noche. En cada bolsa se imprime información respecto a la persona y a la medicina.

El desarrollo de tabletas que son suficientemente robustas para ser surtidas vía una máquina surtidora de dosis es un reto particular cuando las tabletas son formuladas como tabletas masticables. Normalmente, las tabletas masticables no tienen suficientes propiedades técnicas, que son requeridas para una máquina surtidora de dosis (por ejemplo las tabletas son demasiado frágiles y cuando son expuestas al equipo de llenado éstas proporcionan polvo que hacen al llenado difícil o imposible). Hoy en día no está disponible ningún producto en el mercado que contenga un compuesto que contiene calcio como una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa y que sea masticable, por ejemplo, que tenga un sabor y sensación bucal aceptables, y al mismo tiempo que tenga propiedades técnicas suficientes para hacer posible el surtido vía una máquina surtidora de dosis. En consecuencia, no es posible que los pacientes obtengan un paquete de dosis diaria envasado por una máquina surtidora de dosis, cuyo paquete incluye una o más tabletas masticables que contienen calcio. Los presentes inventores enfrentan este problema al proporcionar esta tableta que es lo suficientemente robusta para resistir el envasado por una máquina surtidora de dosis y al mismo tiempo le da al paciente o al usuario la libertad de elegir si él desea masticar, chupar y/o tragar la tableta, por ejemplo las propiedades técnicas mejoradas no deterioran un sabor y sensación bucal aceptables.

Como aparece a partir de lo anterior, la presente invención resuelve el problema de proporcionar tabletas masticables con un sabor aceptable (cuyas tabletas pueden también ser chupadas o tragadas) y con propiedades mecánicas y un tamaño que son adecuados para el uso cuando las tabletas son surtidas por una máquina surtidora de dosis.

En general, los resultados mejorados y costos reducidos son algunas de las ventajas en la aplicación de una máquina dosificadora, lo cual puede ser logrado por ejemplo, mediante:

- i) tiempo de distribución reducido, que incrementa la eficiencia del personal y libera al personal hacia otras funciones,
- ii) incidencia reducida de errores de prescripción, de surtido y/o de administración,
- iii) cuidado mejorado del paciente por envases de dosis unitaria/dosis múltiple claramente marcados, los cuales ayudan a los pacientes a recibir el medicamento correcto al tiempo correcto, y/o
- iv) desperdicio reducido de medicina.

Como se mencionó anteriormente, los requerimientos reguladores para tabletas surtidas por una máquina surtidora de dosis son relativamente altos, y éstos pueden ser diferentes de país a país con respecto a la aplicación, tipo de medicina, la estabilidad, etc

Actualmente, existen tres tipos importantes de máquinas surtidoras de dosis en el mercado, a saber la máquina Tosho tipo Main-Topra 2441 Ce. Esta máquina dosifica en bolsas de plástico pequeñas y dosifica hasta 244 diferentes composiciones. Otro tipo más Main-Topra 4001 CE dosifica hasta 400 diferentes composiciones con la misma velocidad que Main-Topra 2441 CE (45 bolsas/minuto).

Automated Technologies Inc., EUA, tiene, por ejemplo, el tipo ATC 212 en el Mercado Europeo. Esta máquina dosifica en bolsas de plástico pequeñas y dosifica hasta 212 diferentes composiciones. La máquina empaqueta 25 bolsas/minuto. Otros tipos recientes son mejorados con respecto al número de diferentes composiciones que van a ser empaquetadas (330 ó 520) y la velocidad es incrementada a 60 bolsas/minuto.

Hyupshin Medical Co. Ltd tiene una máquina surtidora de dosis, ATDPS, que dosifica en bolsas de plástico pequeñas y dosifica hasta 352 diferentes composiciones. La velocidad es de 60 bolsas/minuto. Además, han sido desarrolladas nuevas máquinas (ATDPS JV-500SL y ATDPS JV-352SL), que dosifican hasta 500 composiciones diferentes con la misma velocidad (60 bolsas/minuto).

Debido al tamaño diferente y a las formas de tabletas y cápsulas, las máquinas son suministradas con diferentes tipos de casetes y partes giratorias, que aseguran que únicamente una tableta o cápsula sea dosificada al mismo tiempo. El cuerpo principal de los casetes está bien protegido de la luz, y es hermético al polvo y a prueba de manipulación indebida, de modo que los casetes son muy adecuados para almacenar la medicina. La mala colocación de los casetes no es posible debido a un candado de seguridad. Las tabletas y las cápsulas no serán almacenadas en los casetes por más de un periodo de tiempo definido, para asegurar la calidad de las composiciones. Las máquinas darán un aviso cuando haya sido almacenada una composición en los casetes por más de este periodo de tiempo.

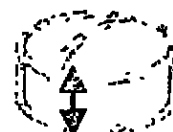
Con respecto al tamaño de las tabletas, deben ser cumplidos los siguientes requerimientos con el fin de asegurar que las tabletas pueden ser envasadas con una máquina surtidora de dosis: Los requerimientos son dinámicos y pueden cambiar con el tiempo.

Las figuras 26A-26B muestran una

tableta redonda



La figura 26A muestra la longitud/diámetro



La figura 28B muestra el espesor

Distribuidor	Intervalo	Longitud (mm)	Espesor (mm)
Tosho	Mínimo	14 0	9.4
	Máximo		
Hyupshin	Mínimo	5 5	1 5
	Máximo	13 2	6 7
Automed Tech	Mínimo	4 6	2 2
	Máximo	14 0	7.0

Las figuras 27A-27B y 27C muestran una tableta oval



La figura 27A muestra la longitud



La figura 27B muestra el Espesor



La figura 27C muestra el ancho

Distribuidor	Intervalo	Longitud (mm)	Espesor (mm)	Ancho (mm)
Tosho	Mínimo	21 5	7 5	7 5
	Máximo			
Hyupshin	Mínimo	8 5	2 7	4 0
	Máximo	20 0	7 7	10 0
Automed Tech.	Mínimo	6 9	2 2	4 6
	Máximo	21 0	7 5	11 7

La dimensión anteriormente mencionada para una tableta redonda u oval puede ser cambiada y todavía ajustarse dentro de la máquina surtidora de dosis especificada. Los experimentos realizados por los presentes inventores han mostrado que una variación en un intervalo de $\pm 20\%$ es aceptable, preferentemente $\pm 10\%$. Con respecto al tamaño, uno de los problemas mayores, los inventores se enfrentaron con reducir el espesor de la tableta. Esto fue resuelto mediante el uso de una combinación adecuada de uno o varios ingredientes y los excipientes farmacéuticamente aceptables y mediante la selección cuidadosa de una forma cristalina y/o tamaño de partícula adecuado del compuesto que contiene calcio, las propiedades de los excipientes y el método de preparación.

Es de importancia que las tabletas no creen polvo y como se mencionó anteriormente, las tabletas deben ser lo suficientemente robustas para resistir la tensión mecánica empleada por el uso de una máquina surtidora de dosis.

Los presentes inventores han encontrado que es posible aplicar una película delgada de recubrimiento sobre las tabletas, con el fin de incrementar por ejemplo la capacidad de tragado o con el fin de reducir al mínimo cualesquiera problemas de polvo o problemas relacionados a la resistencia a la tritución o la friabilidad. Para este fin, se debe notar que la aplicación de un recubrimiento de película no puede reparar problemas sustanciales con respecto a la resistencia a la tritución o la friabilidad, pero puede solo dar el empuje final en la dirección correcta. Además, únicamente un recubrimiento de película delgada debe ser

21

aplicado con el fin de mantener una sensación bucal aceptable, por ejemplo, el recubrimiento puede ser aplicado en una cantidad que corresponde a un incremento en el peso de la tableta de a lo más aproximadamente 2% p/p tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 1.5% p/p, a lo más aproximadamente 1% p/p o en un intervalo de aproximadamente 0.25% a 0.75% p/p con base en el peso de las tabletas no recubiertas

En lo subsiguiente, se dan las dimensiones de las tabletas comercializadas que contienen carbonato de calcio.

Dimensiones de la tableta que contiene carbonato de calcio

	Longitud (mm)	Altura (mm)	Ancho (mm)
Calcipos-D tragable (oval/cápsula)	19.3	5.6	8.7
Calcipos-D tableta masticable (redonda)	17.2	7.0	—
Calcichew tableta masticable (redonda)	16.1	7.0	—
Ideos tableta masticable (cuadrática)	19.6	4.8	19.6

Los siguientes ejemplos no limitantes están destinados a ilustrar la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el uso del sorbitol intragranular, extragranular o ausencia de sorbitol como aglutinante. Investigación de la dureza de las tabletas como una función de la presión de compresión

La Figura 2 muestra el impacto de la fuerza de compactación sobre la distribución del tamaño de partículas.

La Figura 3 muestra el impacto sobre la dureza de las tabletas de las variaciones en la distribución del tamaño de partícula del granulado.

La Figura 4 muestra la variación en el tamaño de partícula del sorbitol. La investigación de la dureza de la tableta como una función de presión de compresión.

La Figura 5 muestra la variación en la cantidad de sorbitol y la adición de celulosa microcristalina. La investigación de la dureza de las tabletas como una función de la presión de compresión.

La Figura 6 muestra el impacto del contenido de humedad del aire circundante sobre la dureza de la tableta.

La Figura 7 muestra el impacto sobre la dureza de la tableta por la adición de otros alcoholes de azúcar, que es el maltitol.

La Figura 8 muestra el impacto sobre la dureza de la tableta al omitir el rompimiento de los grumos de sorbitol de 38 µm

La Figura 9 muestra la variación en el lecho granulado. La investigación del impacto sobre el ensayo de vitamina D₃ en muestras extraídas durante la formación de tabletas.

La Figura 10 muestra el impacto sobre la dureza de las tabletas al mezclar Povidone K 30

La Figura 11 muestra el impacto del tipo y tamaño de partícula del alcohol de

azúcar. Scoralite es utilizado como fuente de calcio.

La Figura 12 muestra el impacto del tipo y tamaño de partícula del alcohol de azúcar Merck 2064 es utilizado como fuente de calcio.

La Figura 13 muestra el impacto de la mezcla extragranular de sorbitol en diferente tamaño de partícula. Scoralite es utilizado como fuente de calcio

La Figura 14 muestra el impacto del tamaño de partícula granular de la mezcla intra o extragranular de sorbitol. Scoralite es utilizado como fuente de calcio.

Figura 15 Fotos SEM de los cristales de carbonato de calcio regularmente conformados (Merck 2064 y Scoralite, respectivamente).

Figura 16 Fotos SEM de alcoholes de azúcar que tienen una microestructura (isomalta y sorbitol, respectivamente).

Figura 17 Fotos SEM de los alcoholes de azúcar que no tienen una microestructura (maltitol, xilitol y mannitol, respectivamente).

Figura 18 Fotos SEM del material compactado por rodillo que consiste de Scoralite y sorbitol, y Merck 2064 y xilitol, respectivamente.

Figura 19 Propiedades de compactación de los alcoholes de azúcar.

Figura 20 Estabilidad utilizando Scoralite 1B.

Figura 21 Estabilidad utilizando Merck 2064.

Figura 22 Impacto del tiempo de mezclado sobre la estabilidad de resistencia a la tritución.

Figura 23 Curva de masa DVS que muestra la captación de agua en presencia y ausencia de un superdesintegrador.

La Figura 24 muestra el diseño y dimensiones adecuadas de una tableta de acuerdo a la invención.

La Figura 25 muestra cómo romper una tableta en dos partes esencialmente del mismo tamaño mediante la provisión de una presión en ambos extremos. La tableta tiene un diseño como se muestra en la Figura 24

Lista de materiales

Materia prima	Nombre comercial	Vendedor
Carbonato de calcio	Scoralite 1B	Scora Watrigant, SA, Francia
	Merck 2064	Merc, Darmstadt, Alemania
Sorbitol	Neosorb P100T tamaño de partícula medio 110 mm (grueso)	Roquete Freres, Francia
	Sorbidex P1666BO tamaño de partícula medio 38 mm (fino)	Cerestar
	Sorbidex P16656 tamaño de partícula medio. 300 mm	
Xilitol	Xilitol CM50	Danisco Sweeteners

Isomalta	Isomalt ST-PF 28 mm (fina)	Palatinit GmbH, Mannheim, Alemania
	Isomalt DC 100 137 mm (gruesa)	
Mannitol	Mannitol 60	Roquete Freres, Francia
Maltitol	Maltisorb P90	Roquette Freres, Francia
Povidone K 30	Povidone K 30	BASF
Povidone K 90	Povidone K90	BASF
Celulosa microcristalina Tipo M101	Celulosa microcristalina Tipo M101	Mingtai Chemical, Taiwan
Almidón de maíz pregelatinizado	Almidón 1500	Colorcon
Croscarmelosa de sodio	Primellose	DMV International
Acesulfame potásico	SweetMaster Ace Fine Grade	Broste A/S, Dinamarca
Sabor limón	Polvo sabor limón	Firmenich, Suiza
Granulado sabor limón		Nycomed
Granulado sabor naranja		Nycomed
Aspartame	Ajinomoto powder	Multi Chem Wallinco (Noruega)
Vitamina D3	D3-vitamin, Cholecalciferol 100	Roche
Estearato de magnesio	Estearato de magnesio	Peter Greven, Holanda
Hipromelosa 15	Methocel E15	Dow
Talco	Talco	Luzenac, Italia
Propilenglicol	Propilenglicol	Lyondell Chemie, Francia
Distearato de glicerol tipo I EP	Precirol ATO 5	Gattefossé, Francia

Ejemplos

Ejemplo 1

Investigación de la influencia sobre la resistencia de las tabletas del mezclado intra-granular del sorbitol

Las investigaciones estuvieron basadas en la siguiente formulación:

Tabla 1. Formulación

1	Carbonato de calcio (Scoralite)	71.40%
2	Sorbitol (110 µm)	22.28%
3	Povidona K30	2.08%
4	Aspartame	0.06%
5	Colecalciferol - tamizado 250 µm(Vitamina D ₃)	0.25%
6	Granulado sabor naranja	3.60%
7	Estearato de magnesio	0.34%

El sorbitol fue desaglomerado en un Molino Cónico (Quadro U20) y después de esto premezclado con Carbonato de Calcio en un mezclador de alto esfuerzo cortante (Diosna

P250 a una baja velocidad del impulsor, y sin desmenuzador) por 60 segundos

La premezcla fue granulada sobre un compactador de rodillo (Gerteis 3W-Polygran), y los gránulos compactados fueron luego mezclados con Povidona K30, Aspartame, vitamina D₃ y sabor en un mezclador de alto corte (Diosna P250 a una baja velocidad del impulsor y sin desmenuzador) por 60 segundos. Finalmente, la lubricación con estearato de magnesio fue realizada en un mezclador de alto esfuerzo cortante (Diosna P250 a baja velocidad del impulsor y sin desmenuzador) por 25 segundos.

La compactación por rodillo estuvo basada en un equipamiento con rodillos estriados y control. Los parámetros de ajuste clave son: ancho de espacio vacío (GW), fuerza (F), velocidad del rodillo (RS) y tamaño de malla.

El material particulado obtenido fue un granulado que fue tableteado sobre una prensa de tabletas completamente instrumentada Fette PT1090, con un diseño de tableta cóncava estándar redonda de 16 mm. El peso de la tableta fue de aproximadamente 1,750 mg. Todos los datos de peso y dureza en proceso son obtenidos utilizando un aparato Schleunger AT4.

En este ejemplo, las condiciones para la compactación por rodillo fueron las siguientes.

Tabla 1. Condiciones de compactación por rodillo

	H310001 sb 10	H314301 sb 02	H314302 sb 08
GW, mm	3 5	2 0	3.0
F, kN/cm	12	8	20
RS, rpm	10	5	5
Tamaño de malla, mm	1.5	1 5	1 5
Sorbitol mezclado	Intra granular	Extra granular	Extra granular

El impacto sobre la dureza de las tabletas que tienen sorbitol mezclado (que tiene un tamaño de partícula medio, determinado mediante el uso de un aparato de determinación de tamaño láser, Malvern, de aproximadamente 110 μ m) en comparación al no mezclado del sorbitol, se muestra en la figura 1

En la figura 1, se muestra que la presencia del sorbitol conduce a valores incrementados de dureza de la tableta cuando se comparan a tabletas que consisten únicamente de carbonato de calcio. Además, se ilustra que el mezclado del sorbitol a 110 μ m intra- o extra granular tiene el mismo impacto sobre la dureza de la tableta.

Ejemplo 2

Impacto sobre la resistencia de la tableta a la variación a la fuerza de compactación por rodillo

Este experimento fue llevado a cabo de acuerdo al Ejemplo 1 con las variaciones como se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Los valores efectivos para GW, F, RS y tamaño de malla

	H326501 sb. 3	H326501 sb 07	H326501 sb. 11
GW, mm	4.0	4 0	4 0
F, kN/cm	4	8	12
RS, rpm	15	15	15
Tamaño de malla, mm	1 5	1.5	1 5

Además, el sorbitol tuvo un tamaño de partícula medio de alrededor de 38 μ m.

La distribución resultante del tamaño de partícula de los perfiles de dureza se muestran en la

Figura 2 y 3

A partir de las Figuras 2 y 3 se ilustran que aún cuando una variación en la fuerza de compactación por rodillo conduce a una variación en el tamaño de partícula, los perfiles de dureza de tableta permanecen no alterados. No obstante, un incremento en la fuerza de compactación mejorará la capacidad de flujo del granulado, debido a una reducción en la fracción por debajo de 125 µm.

Ejemplo 3

Impacto sobre la resistencia de la tableta de variación en el tamaño de partícula del sorbitol

Este experimento fue llevado a cabo de acuerdo al Ejemplo 1, con las siguientes variaciones.

Los valores efectivos para GW, F, RS y el tamaño de malla fueron los siguientes:

- GW 3.5 mm,
- F 12 kN/cm,
- Rs 10 rpm,
- Tamaño de malla 1.5 mm

Se utilizaron tres calidades del sorbitol, teniendo tamaños de partícula medios de alrededor de 11 µm ó 38 µm ó 110 µm. Las calidades de 11 µm y 38 µm fueron obtenidas mediante la molienda de calidad de 110 µm

El diseño de tableta fue cóncavo redondo de 14 mm, con radio doble.

El impacto de las variaciones en el tamaño de partícula del sorbitol se muestra en la Figura 4.

A partir de la figura 4 se observa que la disminución del tamaño del sorbitol conduce a dureza de la tableta notablemente incrementada, para fuerza de compresión fija

Ejemplo 4

Impacto sobre la resistencia de la tableta por variación de la concentración granular del sorbitol y presencia de celulosa microcristalina

Este experimento fue llevado a cabo de acuerdo al Ejemplo 1, con las siguientes variaciones como se describen en la Tabla 3 y en la Tabla 4. La compactación por rodillo fue en todos los casos llevada a cabo sobre carbonato de calcio y sorbitol solo, donde se mezclaron después todos los excipientes mostrados.

Tabla 3 La formulación utilizada

	H335528	H404302	H407504
Carbonato de calcio, Scoralite	67.5%	71.4%	80.1%
Sorbitol, 38 mm	21.1%	22.3%	15.5%
Proporción de mezclado - calcio Sorbitol	3.2.1	3.2.1	5.2.1
Celulosa microcristalina Tipo M101	6.6%		
Almidón 1500	4.2%		3.4%
Acesulfan potásico	0.1%		0.1%
Sabor limón	0.3%		0.5%
Povidona K30		2.1%	
Aspartame		0.1%	
Vitamina D3		0.3%	
Granulado de sabor naranja		3.6%	
Estearato de magnesio	0.3%	0.3%	0.4%

Tabla 4: Los valores efectivos para GW, F, RS y tamaño de malla

	H335528	H404302	H407504
GW, mm	3.5	4 0	3 5
F, kN/cm	12	12	12
RS, rpm	15	15	3
Tamaño de malla, mm	1 5	1 5	1 5

La Figura 5, la cual incluye el lote H310001 sb10 del Ejemplo, muestra el impacto sobre la dureza de la tableta cuando se variaron la cantidad y el tamaño de partícula del sorbitol utilizado. Esto ilustra que es importante tener el sorbitol distribuido tan completamente como sea posible entre las partículas de calcio. La distribución inapropiada da como resultado un tamaño de partícula demasiado grande o una concentración demasiado baja. Además, la Figura 5 ilustra que el impacto de la celulosa microcristalina (moc) sobre la dureza de la tableta es menor en comparación a la influencia del sorbitol.

Ejemplo 5

Impacto sobre la resistencia de la tableta por el contenido de humedad en el aire circunvecino cuando se utiliza el sorbitol como aglutinante

Este experimento fue llevado a cabo de acuerdo al Ejemplo 1, con las siguientes variaciones como se describen en la Tabla 5.

Tabla 5. Los valores efectivos para GW, F, RS y tamaño de malla.

	H310001 sb 11	H315501 sb 02	H322801 sb 02
GW, mm	3 5	2 0	3.0
F, kN/cm	12	8	12
RS, rpm	10	10	10
Tamaño de malla, mm	1 5	1.5	1 5

Además, el diseño de tableta fue cóncavo redondo de 14 mm con radio doble

La fabricación fue llevada a cabo durante condiciones de invierno y verano. Durante la condición de invierno la humedad relativa (RH, por sus siglas en inglés) en el aire circunvecino estuvo por debajo de 50%, mientras que en el periodo de verano la RH estuvo por arriba del 70%.

El impacto sobre la dureza de la tableta de variación en el contenido de la humedad en el aire circunvecino, se muestra en la Figura 6.

La Figura 6 muestra que el granulado es muy sensible a la humedad, cuando se utiliza el sorbitol que tiene un tamaño de partícula media de 110 µm.

Tabletas basadas en sorbitol que tienen un tamaño de partícula media de aproximadamente 38 µm no mostraron sensibilidad hacia el tiempo del año en el cual se llevó a cabo la formación de tabletas.

Ejemplo 6

Densidad aparente de las formulaciones compactadas por rodillo que contienen una sal de calcio

Los cambios en la densidad aparente como consecuencia de la compactación por

rodillo son mostradas en la Tabla 6.

Tabla 6 Cambios en la densidad aparente

Densidad de la mezcla (g/cm ³)	Densidad del granulado compactado por rodillo (g/cm ³)
0.99	1.08

Con base en los datos en la tabla anterior, es claro que el incremento en la densidad, provocado por el proceso de compactación por rodillo, es mínimo.

Este experimento fue llevado a cabo de acuerdo al Ejemplo 1, con las siguientes variaciones:

- Únicamente fue producido el granulado. Se omitió el mezclado de la povidona 30, el aspartame, la vitamina D3 y el sabonzante
- Los valores efectivos para GW, F, RS y tamaño de malla fueron los siguientes:

GW, mm	3.5
F, kN/cm	12
RS, rpm	10
Tamaño de malla, mm	1.5

Ejemplo 7

Influencia de las variaciones en el tipo de aglutinante utilizado sobre la dureza de la tableta

Este experimento fue llevado a cabo de acuerdo al Ejemplo 1, con las siguientes variaciones como se describe en la Tabla 7 y en la Tabla 8. La compactación por rodillo fue en todos los casos llevada a cabo sobre el carbonato de calcio y sorbitol y manitol, donde después fueron mezclados los otros excipientes listados.

Tabla 7. La formulación utilizada

	H335525	H335528
Carbonato de calcio, (Scorallite)	75.3%	67.5%
Sorbitol, 38 µm		21.1%
Maltitol	13.3%	
Celulosa microcristalina, tipo M101	6.6%	6.6%
Almidón 1500	4.2%	4.2%
Acesulfame potásico	0.1%	0.1%
Sabor limón	0.3%	0.3%
Estearato de magnesio	0.3%	0.3%

Tabla 8. Los valores efectivos para GW, F, RS y tamaño de malla

	H335525	H335528
GW, mm	3.5	3.5
F, kN/cm	12	12
RS, rpm	3	15
Tamaño de malla, mm	1.5	1.5

Además, el diseño de tableta fue en forma de cápsula de 9.4 mm x 18.9 mm.

Los perfiles de dureza resultantes se muestran en la tabla 7

A partir de la figura 7 se observa que el uso del maltitol como el aglutinante no imparte propiedades de aglutinación tan buenas como aquellas obtenidas cuando es empleado el sorbitol

Ejemplo 8

Impacto sobre la dureza de las tabletas por el mezclado no óptimo del sorbitol

Este experimento fue llevado a cabo de acuerdo al Ejemplo 1, con las variaciones como se describen en la Tabla 9.

Tabla 9. Los valores efectivos par GW, F, RS y tamaño de malla fueron como sigue

	H326501 sb 11	G334701-a	G/H404301	G/H404302
GW, mm	4.0	3.5	4.0	4.0
F, kN/cm	12	12	12	12
RS, rpm	15	15	15	15
Tamaño de malla, mm	1.5	1.5	1.5	1.5
Sorbitol, grumos rotos	Sí	No	Sí	Sí

El sorbitol tuvo un tamaño de partícula medio de aproximadamente 38 μ m.

La Figura 8 muestra el impacto sobre la dureza de la tableta al agregar sorbitol que no ha sido desaglomerado antes del mezclado.

A partir de la Figura 8 se observa que el rompimiento de los grumos es importante. Además, esto ilustra la importancia de obtener una distribución óptima de las partículas de sorbitol entre las partículas de calcio.

Teniendo una distribución óptima, la dureza de la tableta es muy reproducible y también mostrada en la Figura 8

Ejemplo 9

Investigación del ensayo de vitamina D₃ de las tabletas basadas en el mezclado intra-granular de sorbitol con tamaño de partícula fino

Este experimento fue llevado a cabo de acuerdo al Ejemplo 1, con las variaciones como se describen en la Tabla 10.

Tabla 10 Los valores efectivos para GW, F, RS y tamaño de malla

	H328001 sb. 01	H328001 sb 02
GW, mm	4.0	4.0
F, kN/cm	8	12
RS, rpm	15	15
Tamaño de malla, mm	1.25	1.5

El sorbitol tuvo un tamaño de partícula media alrededor de 38 μ m.

En la Figura 9, han sido ilustrados los resultados del ensayo de vitamina D₃ a partir del muestreo después de dos horas de compresión. Se puede observar que el mezclado de una pequeña cantidad de vitamina D₃ es posible a escala industrial. Las pendientes de las líneas de tendencia son

cercanas a cero y casi idénticas para los dos lotes probados en este ejemplo.

Ejemplo 10

Impacto sobre la dureza de las tabletas del mezclado del aglutinante Povidona K 30, un ejemplo típico de un aglutinante húmedo

Este experimento fue llevado a cabo de acuerdo al Ejemplo 1 con las variaciones como se describen en la Tabla 11 y Tabla 12.

Tabla 11. Los valores efectivos para GW, F, RS y tamaño de malla

	H310002 sb 17	G310002 sb 19	H310003 sb 17	H310003 sb 19
GW, mm	3 5	3 5	3 5	3 5
F, kN/cm	8	8	8	8
RS, rpm	10	10	10	10
Tamaño de malla, mm	1 5	1 5	1 5	1 5

Tabla 12. Cambio de la composición y de la formación de tabletas

	H310002 sb 17	H310002 sb 19	H310003 sb 17	H310003 sb. 19
+/- Povidona K 30	+	+	-	-
Diseño de la tableta	16 mm redonda, cóncava	14 mm redonda, cóncava de doble radio	16 mm redonda, cóncava	14 mm redonda, cóncava de doble radio

La figura 10 muestra que el mezclado de la Povidona K 30 anhidra no tiene impacto benéfico sobre la dureza de la tableta.

Ejemplo 11

Impacto sobre la dureza de la tableta por variación en el tipo de carbonato de calcio y tipo y tamaño de partícula del alcohol de azúcar

Este experimento ha sido llevado a cabo como se describe en seguida

En todos los experimentos 1-24 descritos más adelante, la cantidad de la sal de calcio es de 76.22% p/p de la masa de tableta final, la cantidad de alcohol de azúcar es 23.78% p/p, con la excepción de los experimentos 4 y 20 en los cuales el 23 78% p/p del alcohol de azúcar es reemplazado con 14.63% p/p de alcohol de azúcar y 9.15% p/p de Precirol. El tipo efectivo de la fuente de calcio y el tipo de alcohol de azúcar se describe en la Tabla 13.

Tabla 13 Tipos de fuente de calcio y alcohol de azúcar

Experimento No	Fuente de la sal de calcio	Alcohol de azúcar, fuente y ps*	Leyenda de la figura del alcohol de azúcar
1	Scoralite	Sorbitol, 38 mm	Sorb38
2	Scoralite	Sorbitol, 110 mm	Sorb110
3	Scoralite	Xilitol, 34 mm	Xyli34
4	Scoralite	Xilitol, 34 mm y Precirol	Xyli34P
5	Scoralite	Isomalta, 28 mm	Isom28
6	Scoralite	Isomalta, 137 mm	Isom137
7	Scoralite	Manitol, 48 mm	Mann48
8	Scoralite	Maltitol, 31 mm	Malt31
17	Merck 2064	Sorbitol, 38 mm	Sorb38
18	Merck 2064	Sorbitol, 110 mm	Sorb110
19	Merck 2064	Xilitol, 34 mm	Xyli34
20	Merck 2064	Xilitol, 34 mm y Precirol	Xyli34P
21	Merck 2064	Isomalta, 28 mm	Isom28
22	Merck 2064	Isomalta, 137 mm	Isom137
23	Merck 2064	Manitol, 48 mm	Mann48

24	Merck 2064	Malitol, 31 mm	Malt31
25	Scoralite	Sorbitol, aproximadamente 330 mm	Sorb300
26	Scoralite	Sorbitol, 38 mm	Sorb38

* ps tamaño de partícula media d(v, 0.5) determinado mediante el uso de un Malvern Mastersizer)

La sal de calcio y el alcohol de azúcar son mezclados en una cantidad total de 6 kg en un mezclador Fielder de alto esfuerzo cortante. El alcohol de azúcar es tamizado a través de un tamiz de malla de 300 µm antes del mezclado. El mezclado de 6 kg es realizado dos veces y el rendimiento total de 12 kg es mezclado en un mezclador planetario. Después de esto, las muestras son compactadas por rodillo (alcohol de azúcar intra granular) utilizando los siguientes valores para GW, f, RS y tamaño de malla. (Para los experimentos 25-26, el alcohol de azúcar es mezclado manualmente después de que ha sido llevada a cabo la compactación por rodillo (alcohol de azúcar granular)).

GW. 3.5 mm
F. 12 kN/cm
RS: 5 rpm
Tamaño de malla. 1.5 mm

El compactado es mezclado con 0.34% p/p de estearato de magnesio.

La compresión es llevada a cabo sobre un aparato Fette 1090 utilizando un punzón en forma de cápsula de 18.9 mm x 9.4 mm y una masa de tableta teórica de 1683 mg. Para cada experimento, es encontrada una correlación entre la fuerza de compresión de la tableta y la resistencia a la trituración. La resistencia a la trituración ha sido medida mediante el uso de un Schleuniger Autotest 4 y n = 20. Los perfiles de dureza resultantes son mostrados en las figuras 11-13.

A partir de las figuras 11-12, se observa que para los carbonatos de calcio Scoralite y Merck 2064 el sorbitol particular fino, mezclado, intragranular o la isomaltita da como resultado tabletas con una resistencia a la trituración mucho mayor que la que puede ser obtenida con xilitol, manitol, maltitol, o sorbitol particulado grueso e isomaltita. Además, se observa durante el experimento que el uso de manitol, xilitol o maltitol conduce a tabletas con una tendencia al encasquetamiento.

Sin estar comprometidos por alguna teoría, el impacto de los diferentes alcoholes de azúcar sobre la resistencia a la trituración de las tabletas puede ser descrita como dependiente de sus propiedades de enlace y de la distribución a todo lo largo de la tableta. La distribución del alcohol y el azúcar a todo lo largo de la tableta es crucial, ya que los cristales de carbonato de calcio y de forma regular, ver Figura 15, no es probable que establezcan la adherencia necesaria para obtener una tableta coherente. Los alcoholes de azúcar capaces de obtener una distribución homogénea a todo lo largo de la tableta, son especialmente adecuados. Los ejemplos de tales alcoholes de azúcar son sorbitol e isomaltita como se ilustra en la Figura 16, donde se muestra que los cristales individuales de sorbitol e isomaltita tienen una micro-estructura o una micro-estructura no compacta, por ejemplo, los cristales individuales tienen cierta capacidad de formación para ser exprimidos entre otros tipos de partículas. Esto es en contraste a los cristales de manitol, maltitol y xilitol donde no puede ser encontrado el mismo tipo de micro-estructura, como se ilustra en la figura 17. Se asume que esta micro-estructura facilita una distribución adicional a todo lo largo de la tableta, mediante rompimiento durante la compresión de la tableta. La distribución del alcohol de azúcar hecha posible por esta micro-estructura, es mostrada en la figura 18. Por lo tanto, la tableta que contiene carbonato de calcio que comprende alcoholes de azúcar con la micro-estructura descrita, es mucho más probable que sea una tableta coherente, con una resistencia a la trituración satisfactoria, que la tableta basada en alcoholes de azúcar, sin la micro-estructura descrita.

No obstante, incluso si está presente una micro-estructura se requiere que los artículos de los alcoholes de azúcar sean lo suficientemente pequeñas, lo cual es ilustrado en la Figura 11 y 12, donde se puede observar que el sorbitol de partículas finas y la isomaltita da como

resultado tabletas con una mucho mayor resistencia a la trituración que las que pueden ser obtenidas con partículas más gruesas

Con base en las discusiones anteriores de la importancia del tamaño de partícula y la microestructura de los alcoholes de azúcar, los resultados mostrados en la figura 13 pueden ser fácilmente explicados. Aún cuando las tabletas ilustradas por la curva Sorb300 están basadas en la enseñanza de Pharmaceutical Technology Vol 1 (tecnología de formación de tabletas, editor M.H. Rubinstein), donde el presente sorbitol que tiene una distribución de tamaño de partícula de 60 -90% entre 212-500 μm , es mezclado como alcohol de azúcar extra granular, la resistencia a la trituración es extremadamente baja incluso a altas fuerzas de compresión. La resistencia a la trituración puede ser notablemente incrementada por el uso de sorbitol con un tamaño de partícula más fina, ver Figura 3 (curva Sorb38). Aún cual el diseño de punzón diferente del Ejemplo 1 hace difícil una comparación directa que cuando se utiliza el sorbitol de una calidad de 110 μm , no existe diferencia entre la mezcla de sorbitol intra granular y extra granular. Por lo tanto, cuando se utiliza el sorbitol como alcohol de azúcar extra granular, el tamaño de partícula es muy crítico. Esto aplica también para otros alcoholes de azúcar.

No obstante, la compactación del carbonato de calcio puro da como resultado un granulado con una capacidad de aglutinación muy baja, como es ilustrado por la fracción muy grande por debajo de 125 μm observada en la figura 14. Esto significa que mediante la adición de alcohol de azúcar extra granularmente, en vez de intra granularmente, la mezcla final para la formación de tabletas tendrá propiedades de flujo extremadamente pobres, lo cual hará el proceso de tableteo muy difícil a escala industrial.

Además, se puede observar a partir de la Figura 11 que la adición de Precirol incrementa la resistencia a la trituración sin cambiar la sensibilidad de la resistencia a la trituración, a cambios en la fuerza de compresión principal, es decir, el Precirol es menos factible como un aglutinante.

Ejemplo 12

Prueba de capacidad de compactación de diferentes alcoholes de azúcar

Las tabletas que comprenden sorbitol de 110 μm , sorbitol de 38 μm , isomalt de 27 μm , maltitol, manitol o xilitol fueron comprimidos sobre una prensa tableteadora de punzón simple instrumentada Fette exacta 1/F, únicamente fue registrada la fuerza de compresión máxima sobre el punzón superior.

Antes de la compresión de cada tableta las puntas de los punzones y el orificio de la matriz fueron lubricados con una suspensión al 5% de estearato de magnesio en acetona. La acetona se dejó evaporar antes de la compresión de la tableta.

El alcohol de azúcar se pesó, se transfirió al orificio de matriz y luego se comprimó, ver Tabla 14. Inmediatamente después de la expulsión de la tableta, ésta fue probada para la resistencia a la trituración.

Tabla 14

Alcohol de azúcar	Nombre comercial	Peso de la tableta
Sorbitol	Neosorb P100T	530 mg
	SorbidexP1666BO	400 mg
Isomalt	Isomalt ST-PF	400 mg
Maltitol	Maltsorb P90	400 mg
Manitol	Mannitol 60	400 mg
Xilitol	Xylitol CM50	400 mg

Se asumió que las resistencias a la compresión de las tabletas obtenidas de los alcoholes de azúcar fueron sustancialmente independientes del tamaño de partícula y esto fue probado utilizando el sorbitol que tenía dos diferentes tamaños de partícula medios, 38 μm y 110 μm . A partir de la figura 19 (cada punto es el promedio de tres mediciones) se observa que la asunción fue correcta. Por lo tanto, la prueba del tamaño de partícula no fue repetida para

los otros alcoholes de azúcar.

A partir de la Figura 19 se puede observar que el sorbitol tiene la mejor capacidad de compactación, dando como resultado la pendiente gradual de la correlación entre la fuerza de compresión y la resistencia a la trituración. El sorbitol es seguido por la isomaltita, mientras que el maltitol, el manitol y xilitol tienen una capacidad de compactación muy pobre. Estos resultados apoyan los resultados discutidos en el Ejemplo 11 y las figuras 17-18. Por lo tanto, se puede concluir que los alcoholes de azúcar que tienen una estructura policristalina dan como resultado tabletas más fuertes cuando son comprimidos, que los alcoholes de azúcar sin una estructura policristalina.

Ejemplo 13

Impacto sobre la estabilidad de la resistencia a la trituración de las tabletas, al variar el carbonato de calcio y el tipo y el tamaño de partícula del alcohol de azúcar

Las tabletas de acuerdo al Ejemplo 11 fueron fabricadas. Tabletillas con una resistencia a la trituración inicial de entre 70 N a 100 N, fueron probadas en su estabilidad. Las condiciones para la prueba de estabilidad fueron almacenamiento en cajas de petn abiertas a 25°C/60% (25/60) de humedad relativa (RH) por 14 días. La resistencia a la trituración fue probada justo antes de que se iniciara la prueba de estabilidad y después de 2 días, 7 días y 14 días. La resistencia a la trituración fue medida mediante el uso de un probador de dureza Schleuniger-2E, n = 10.

La estabilidad de la resistencia a la trituración es mostrada en las figuras 20-21.

A partir de las figuras 20 y 21, se observa que para los carbonatos de calcio Scoralite y Merck 2064 el sorbitol o isomaltita del particulado fino intra granularmente mezclado (finos y gruesos) da como resultado tabletas con una estabilidad satisfactoria de resistencia a la trituración. No obstante, el uso del sorbitol grueso da como resultado tabletas con una disminución a la resistencia a la trituración durante el almacenamiento en cajas de petn abiertas a 25°C/60% de humedad relativa.

Las posibles explicaciones para las diferencias observadas en la estabilidad de las tabletas que contienen sorbitol grueso o sorbitol o isomaltita finos (finos y gruesos) podrían ser lo siguiente: con el fin de obtener tabletas que contienen sorbitol con la resistencia a la trituración inicial, deseada, fue necesaria una fuerza de compresión principal considerablemente más alta para tabletas que contienen el sorbitol grueso comparado al fino. Aún cuando las tabletas basadas en sorbitol grueso fueron menos porosas, la resistencia a la trituración declinó considerablemente durante los primeros dos días de la prueba de estabilidad. Esto puede ser provocado por una distribución mucho menos homogénea del sorbitol grueso en la tableta.

Para la isomaltita, el uso ya sea de partículas finas o gruesas en ambos casos conduce a tabletas con estabilidad satisfactoria de resistencia a la trituración. Esto puede ser provocado por el hecho de que la isomaltita es considerablemente menos higroscópica en comparación al sorbitol.

Ejemplo 14

Fabricación de tabletas que contienen carbonato de calcio

Las tabletas fueron fabricadas de acuerdo al Ejemplo 1, con las siguientes excepciones descritas. La compactación por rodillo fue en todos los casos llevada a cabo sobre el carbonato de calcio y el sorbitol, donde después fueron mezclados los otros excipientes listados. El líquido de película fue aplicado como se describe en seguida.

Formulación de tabletas

Tabla 15

		Cantidad por tableta		
Materia prima	2[mg]	[%]	3[mg]	[%]
Carbonato de calcio Scoralite	1250	72.2	1250.0	71.9
Sorbitol P 166680	385.5	22.3	385.5	22.2
Celulosa microcristalina tipo 101	75	4.3	75	4.3
Acesulfam potásico	1	0.1	1	0.1
Polvo sabor limón			7.5	0.4
Estearato de magnesio	6	0.3	6	0.3
Peso de la tableta [mg]	1717.5		1725.0	
Líquido de película ^a				
Hipromelosa 15	7.16	0.4	7.19	0.4
Talco	4.30	0.2	4.31	0.2
Propilenglicol	1.43	0.1	1.44	0.1
Agua purificada	130.28		130.81	

El granulado fue comprimido sobre un equipo Fette PT 1090 utilizando punzones en forma de cápsula (9.4 mm x 18.9 mm).

El líquido de película fue aplicado sobre las tabletas en un recubridor Acella Coater 150 (Manesty Inc) mediante el uso de los siguientes parámetros

- Temperatura del aire de entrada 50°C
- Temperatura del aire de salida 45°C
- rpm del perol 2.2
- tamaño del lote 75 kg

Las tabletas obtenidas tuvieron una resistencia a la tritución de 133 N y un tiempo de desintegración menor a 12 minutos

Ejemplo 15

Fabricación de tabletas que contienen carbonato de calcio

Un granulado fue fabricado de acuerdo al Ejemplo 14, con las siguientes excepciones:

Tabla 16

Materia prima	Cantidad por tableta [mg]	Cantidad por tableta [%]
Carbonato de calcio, Scoralite	1250.0	72.26
Sorbitol 38 mm	385.0	22.26
Celulosa microcristalina, Tipo 101	56.0	3.24
Croscamelosa de sodio	20.0	1.16
Estearato de magnesio	6.0	0.35
Acesulfame potásico	1.0	0.06
Polvo sabor limón	7.5	0.43
Vitamina D3	4.4	0.25
Total	1729.9	100.00
Líquido de recubrimiento		
Hipromelosa 15	7.2	
Talco	4.3	
Propilenglicol	1.4	
Agua purificada	131.2	
Total	1742.9	

El granulado fue comprimido sobre un equipo PT 2090 utilizando punzones en forma de cápsulas (9.4 mm x 18.9 mm).

Las tabletas fueron recubiertas en un equipo O'Hara FC-660 (O'Hara) mediante el uso de los siguientes parámetros:

- Temperatura del aire de entrada 50°C
- Temperatura del producto 45°C
- rpm del perol 2.0
- Flujo de aire del proceso 800 m³
- Velocidad de flujo del líquido 300 g/minuto
- Tamaño del lote 600 kg

Las tabletas obtenidas tuvieron una resistencia a la trituración de 135 N y un tiempo de desintegración menos a 2 minutos.

Ejemplo 16

Impacto sobre las propiedades sensoriales del uso de alcoholes de azúcar y saborizantes.

Kalcipos®-D

Ingredientes de acuerdo al fabricante.

- Carbonato de calcio
- Vitamina D₃
- Maltodextrina
- croscarmelosa de sodio
- Gelatina
- Sucrosa
- Almidón de maíz
- Dióxido de silicio coloidal
- estearato de magnesio
- hipromelosa
- Macrogol 6000
- Parafina
- Aceite de soya hidratado
- Aceite de semilla de algodón hidratado

La comparación sensorial ha sido realizada entre el Kalcipos®D anteriormente descrito y las tabletas fabricadas como se describe en el Ejemplo 15.

La prueba ha sido realizada como una prueba de comparación apareada de acuerdo con ISO-5495, mediante el uso de 8 personas entrenadas. Esto mostrará si existe una diferencia significativa entre la referencia (Kalcipos®D) y las tabletas del Ejemplo 15, a un nivel de 5%.

Los productos han sido comparados con respecto a las siguientes propiedades:

- Dulzura
- Sabor limón
- Sensación de yeso

Los resultados conformaron una diferencia significativa con respecto a las tres propiedades mostraron más dulzura, más sabor a limón y menor sensación de yeso para las tabletas del Ejemplo 15, cuando se compararon a Kalcipos®D.

Ejemplo 17

Fabricación de tabletas que contienen carbonato de calcio

Las tabletas fueron fabricadas de acuerdo al Ejemplo 14 con las siguientes formulaciones.

Tabla 17

Materia prima	[% v/v]
Carbonato de calcio, Scoralite	60-94
Sorbitol 38 mm o isomalta 27 mm	5-30
Celulosa microcristalina tipo 101	0-10
Croscarmelosa de sodio	0-5
Acesulfam potásico	0 1
Polvo sabor limón 501162	0-2
Estearato de magnesio	0 3-1

Las cantidades individuales son ajustadas de modo que cada composición contenga 1250 mg de carbonato de calcio y que la cantidad total no exceda 100% Las tabletas son comprimidas mediante el uso de un diseño de punzón como:

- cóncavo poco profundo redondo 16 mm
- copa compuesta redonda 14 mm
- en forma de cápsula 9 4 x 18.9 mm
- en forma de cápsula 8.6 x 18.9 mm

Sobre un equipo PT 2090 se obtienen tabletas con una resistencia a la trituración por arriba de 70 N y un tiempo de desintegración por debajo de 15 minutos para las tabletas que contienen croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente 0.5% o más (se entiende que tales tabletas son para la ruta oral por tragado). Opcionalmente, un recubrimiento soluble en agua estándar (tal como un recubrimiento tradicional conocido por una persona experta en la técnica) puede ser aplicado a las tabletas, en cuyo caso el tiempo de desintegración puede ser por debajo de 30 minutos.

Si se entiende que las tabletas son únicamente para masticar, el tiempo de desintegración no es relevante.

Ejemplo 18

Investigación del impacto de los diferentes métodos de producción sobre el tamaño de las tabletas de carbonato de calcio

El experimento fue llevado a cabo en producción grande con un tamaño de lote de aproximadamente 40,000 tabletas. El experimento fue realizado con el fin de investigar si la técnica utilizada para la fabricación del granulo para el producto tenía algún impacto sobre las dimensiones de la tableta, especialmente, la altura de la tableta.

Las técnicas en cuestión fueron

- i) granulación en lecho fluido, y
- ii) compactación por rodillo

	Materia prima	Lecho fluido	Compactación por rodillo
		Lote 1 por 1000 tabletas [g]	Lote 2 por 1000 tabletas [g]
I	Carbonato de calcio Scoralite	1250 0	1250 0
II	Sorbitol 38 µm	-	385 5
III	Sorbitol 100 µm	390 0	-
IV	Povidona K 90	36 4	-
V	Celulosa microcristalina tipo 101	-	75 0
VI	Acesulfam potásico	-	1 0
VII	Aspartame	1 0	-

128

VIII	Sabor limón	-	7 5
IX	Granulado sabor limón	50 68	-
X	Estearato de magnesio	6 0	6 0
XI	Agua purificada	73 0	-
	Peso de la tableta	1734 08	1725 0

Fabncación del lote 1:

El fluido de granulación es fabricación mediante la disolución de IV en XI. III se hace pasar a través de un tamiz adecuado y se mezcla con I en un granulador de lecho fluido Glatt. La mezcla en polvo es granulada mediante aspersión del fluido de granulación sobre lecho en polvo mientras que el proceso de fluidización está teniendo lugar. Las partes remanentes de los excipientes VII, IX y X son mezcladas al granulado, y las tabletas son comprimidas mediante el uso de un equipo Fette PT1090 y un diseño de punzón en forma de cápsula (9.4 x 18.9 mm)

Fabricación del lote 2

Éste se hace pasar a través de un tamiz adecuado y se mezcla junto con I en un mezclador de alto esfuerzo cortante de 220 litros por 1 minuto y velocidad en el impulsor de 110 rpm y velocidad del desmenuzador de 1500 rpm. La mezcla en polvo es granulada utilizando un compactador de rodillo de acuerdo al ejemplo 1. Los excipientes remanentes V, VI, VIII y X son mezclados mediante el uso de un mezclador de alto esfuerzo cortante (Diosna P250) con baja velocidad del impulsor sin desmenuzador por 60 segundos y finalmente las tabletas son comprimidas mediante el uso de un equipo PT1090, y un diseño de punzón en forma de cápsula (9.4 x 18.9 mm)

	Fuerza de compresión [kN]	Altura de la tableta [mm]	Longitud de la tableta (mm)
Lote 1	19 9	7 40	19.04
Lote 2	20 9	7 16	19 07

La comparación de los lotes 1 y 2 muestra que la altura más baja de tableta es obtenida por la compactación por rodillo.

Ejemplo 19

Estabilidad de las tabletas de carbonato de calcio

Este expenmento fue llevado a cabo en producción a gran escala con un tamaño de lote de aproximadamente 693,000 tabletas. Fueron fabricados 3 lotes

El experimento fue realizado con el fin de investigar la estabilidad de las tabletas recubiertas en cajas de petri abiertas, y la reproducibilidad de la resistencia a la trituration para tres intervalos de mezclado.

Composición: Cantidades por tableta

Tabla 18

Materia prima	[mg]	[%]
Carbonato de calcio, Scoralite	1250	72 26
Sorbitol 38 µm	385	22 26
Celulosa microcnstalina tipo 101	56 0	3.24
Croscarmelosa de sodio	20 0	1 16
Acesulfam potásico	1 0	0 06
Sabor limón	7 5	0.43

37

Vitamina D3	4 4	0 25
Estearato de magnesio	6 0	0 35
Peso de la tableta [mg]	1729 9	
Recubrimiento		
Hipromelosa 15	7 2	
Talco	4 3	
Propilenglicol	1 4	
Agua purificada	131 2	
Peso total [mg]	1742 9	

El lote fue fabricado de acuerdo a la siguiente descripción:

Premezclado y compactación por rodillo

Se agrega carbonato de calcio a mezclador de tambor. El sorbitol se tamiza a través de un tamiz de malla de 2 0 mm y es transferido a una mezclador de tambor giratorio. El carbonato de calcio y el sorbitol son premezclados en el mezclador de tambor. El tiempo de mezclado es de 15 minutos a una velocidad de 6 rpm.

La premezcla es compactada por rodillo con rodillos de estrías, tamaño de malla 1.5 mm. Parámetros: espacio vacío 3 5 mm, fuerza 12 kN/cm, velocidad de rodillo 15 rpm.

Mezclado

El resto de los excipientes, con la excepción del estearato de magnesio se mezclaron al granulado en un mezclador de tambor giratorio utilizando una velocidad de 6 rpm y un tiempo de mezclado para los 3 lotes que fueron de acuerdo a la Tabla 19.

Tabla 19: Intervalos de mezclado

	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Tiempo de mezclado	20 minutos	30 minutos	40 minutos

El estearato de magnesio se mezcló por 5 minutos, velocidad 6 rpm.

Formación de tabletas

El granulado se comprime en una prensa tableteadora Fette 2090 mediante el uso de un diseño de punzón en forma de cápsula (18.9 x 9.4 mm) logrando una resistencia a la trituración de 110 N.

Recubrimiento

Los parámetros de recubrimiento son como se describen en el Ejemplo 15.

La cantidad de película aplicada es correspondiente a una ganancia de peso teórica de 0 75%.

Estudios de estabilidad en caja de petri abiertas almacenadas a 25°C/60% de humedad relativa han sido realizados. Los resultados se muestran en la Figura 22. Aún cuando el sorbitol que tiene un tamaño de partícula medio de 38 µm ha sido utilizado, se observa una disminución. Esta disminución es similar a aquella de las tabletas basadas en sorbitol de 110 µm del Ejemplo 13. La disminución es debido a la adición de excipientes extra. No obstante, la resistencia a la trituración es todavía suficientemente alta para permitir el manejo y por lo tanto aceptable.

Ejemplo 20

Impacto del superdesintegrador sobre la absorción de agua

Una mezcla de 72.26% de carbonato de calcio (Scoralite) y 22.26% de sorbitol (38 µm) se

compactaron por rodillo como se describen en el Ejemplo 18.
El granulado compactado por rodillo fue mezclado con los siguientes ingredientes:

Tabla 20 Composición de la prueba 1 y 2 basado en el contenido de tabletas simples.

Excipientes		Prueba 1	Prueba 2
I	Granulado compacto por medio del ejemplo 18	1635.5 mg	1635 mg
II	Celulosa microcristalina tipo 101	75.0 mg	75.0 mg
III	Croscarmelosa de sodio	17.3 mg	
IV	Estearato de magnesio	6.0 mg	6.0 mg
Peso de la tableta		1733.8 mg	1716.5 mg

Las tabletas son comprimidas mediante el uso de un diseño de punzón en forma de cápsula (9.4 x 18.9 mm).

El recubrimiento de las tabletas es llevado a cabo con base en la siguiente composición:

	Excipientes	% (v/v)
I	Hipromelosa 15	2.5
II	Talco	1.5
III	Propilenglicol	0.5
IV	Agua purificada	95.5

20

El recubrimiento es llevado a cabo en un recubridor a escala de laboratorio (Combi, Cota, Niro, Dinamarca) utilizando los siguientes parámetros:

- Temperatura del aire de entrada: 48-50°C
- Velocidad de flujo de líquido: 3-4 gramo/minuto
- Presión de aspersión: 2 bar

Las tabletas fueron probadas en un equipo DVS (Porción de Vapor Dinámica) (Surface Measurement System, Reino Unido) a 25°C y 60% de humedad relativa. Cada prueba estuvo basada en 5 tabletas. El resultado se muestra en la Figura 23. A partir de la Figura 23 se puede observar que la adición de un superdesintegrador únicamente da como resultado una disminución menor en la absorción del agua, lo que significa que únicamente debe esperarse un impacto menor sobre la estabilidad de las propiedades técnicas de las tabletas a partir de la adición de un superdesintegrador.

REIVINDICACIONES

1. Un material particulado que comprende como sustancia activa uno o más componentes que contienen calcio de forma regular y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura.
2. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, cuando es comprimido con tabletas que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar, tiene una pendiente de correlación entre la resistencia a la trituration (medida en N) y la presión por compresión (medida en N) de 7×10^{-3} o más, tal como por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10×10^{-3} hasta aproximadamente 30×10^{-3} .
3. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tiene propiedades de aglutinación
4. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque uno o más compuestos que contienen calcio están en la forma de cristales que contienen un área superficial específica por debajo de 1.5 m^2 tal como, por ejemplo, $1.3 \text{ m}^2/\text{h}$ o menos, $1.1 \text{ m}^2/\text{h}$ o menos, $0.9 \text{ m}^2/\text{h}$ o menos, $0.7 \text{ m}^2/\text{h}$ o menos
5. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en el material particulado es al menos aproximadamente 5% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15% p/p o al menos aproximadamente 20% p/p.
6. Un material particulado de conformidad cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, empleado tiene un tamaño de partículas de a lo sumo $150 \text{ }\mu\text{m}$, como por ejemplo, a lo sumo alrededor de $110 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $100 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $110 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $100 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $110 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $90 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $80 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $70 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $60 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $50 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $40 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $30 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $20 \text{ }\mu\text{m}$, a lo sumo alrededor de $10 \text{ }\mu\text{m}$.
7. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, empleado tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente $150 \text{ }\mu\text{m}$, tal como por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente $110 \text{ }\mu\text{m}$, o de aproximadamente 5 a aproximadamente $80 \text{ }\mu\text{m}$.
8. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos.
9. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol
10. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el tamaño de partícula medio está en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente $50 \text{ }\mu\text{m}$, tal como por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente $45 \text{ }\mu\text{m}$ ó de aproximadamente 30 a aproximadamente $45 \text{ }\mu\text{m}$
11. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el alcohol de azúcar es isomaltita.
12. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el

80

tamaño de partícula medio está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm ó de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 μm .

13. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende un alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste de manitol, xilitol, maltitol, inositol, lactitol, y mezclas de los mismos.

14. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende una mezcla de sorbitol y xilitol.

15. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la proporción en peso entre el sorbitol y el xilitol está en un intervalo de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1:1.

16. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende una mezcla de isomaltita y xilitol

17. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la proporción en peso entre la isomaltita y el xilitol están en un intervalo de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1:1.

18. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto contiene calcio es una sal de calcio

19. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sal de calcio es carbonato de calcio.

20. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el carbonato de calcio tiene una forma y un tamaño de partícula medio correspondiente a aquel de Scoralite 1B o Merck 2064.

21. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el carbonato de calcio es Scoralite 1B o Merck 2064.

22. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el contenido del compuesto que contiene calcio en el material particulado está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p o al menos aproximadamente 75% p/p

23. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque una foto SEM de material particulado – cuando es comprimido en una tableta – muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable está en estrecho contacto con las superficies de los cristales de uno o más compuestos que contienen calcio.

24. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables o una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas

25. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además vitaminas o minerales tales como vitamina D o una vitamina K o magnesio

26. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende uno o más segundos compuestos que

contienen calcio, seleccionado del grupo que consiste de citrato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio incluyendo fosfato tricálcico, gluconato de calcio, bisglicino-calcio, citrato-maleato de calcio, hidroxapatita, incluyendo solvatos, y mezclas de los mismos.

27 Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque tiene una capacidad de flujo tal que – cuando las tabletas son preparadas a partir del material particulado opcionalmente mezclado con a lo más 10% p/p, tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 7.5% p/p o a lo más aproximadamente 5% p/p de un deslizante utilizando una máquina tableteadora que opera al menos a 300 tabletas por minuto – la aparición en masa de las tabletas obtenidas cumple los requerimientos dados en la Pharmacopea Europea.

28 Un material particulado de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque el tiempo de residencia durante la preparación de las tabletas es a lo más de 1 segundo

29. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p

30. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

31 Un material particulado de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque contiene de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p de sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos.

32. Una forma de dosis sólida, caracterizada porque comprende un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31 y opcionalmente uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

33 Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque es para la administración oral.

34 Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 32 ó 33, caracterizada porque está en la forma de una dosis unitaria o una forma de dosis unitaria múltiple.

35. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque está en la forma de tabletas, cápsulas, sacos, esferas, pellas o similares.

36. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque está en la forma de tabletas.

37. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque las tabletas tienen una forma y dimensiones esencialmente como se muestra en la figura 24 de la presente.

38. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-37, caracterizada porque contiene de uno o más compuestos que contienen calcio, correspondiente a aproximadamente 250 hasta aproximadamente 1000 mg de calcio

39. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-38, caracterizada porque la cantidad de uno o más compuestos que contiene calcio corresponde a aproximadamente 400 hasta aproximadamente 600 mg de calcio.

40. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-39, caracterizada porque la concentración total de uno o más compuestos que contienen calcio en la forma de dosis que está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 99% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, a al menos 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p

41. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-40, caracterizada porque la concentración total del material particulado contenido en la forma de dosis es de aproximadamente 65% a aproximadamente 100% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 75% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 80% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% p/p.

42. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-41, caracterizada porque contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.

43. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-42, caracterizada porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

44. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-43, caracterizada porque una foto SEM de una superficie fracturada de la forma de la dosis sólida muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar está en estrecho contacto con la superficie del cristal de uno o más compuestos que contienen calcio.

45. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-44, caracterizada porque la resistencia a la trituración de las tabletas, cuando son almacenadas en cajas de petn abiertas a 25°C y 60% de humedad relativa, cambia a lo más 50%, tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 40%, a lo más aproximadamente 30%, a lo más aproximadamente 20%, a lo más aproximadamente 15%, a lo más aproximadamente 10% durante un periodo de tiempo que inicia 5 días después de la fabricación y corre durante el periodo de almacenamiento restante un mes, preferentemente 3 meses.

46. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-45, caracterizada porque está en la forma de una tableta masticable, chupable y/o tragable.

47. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 46, caracterizada porque tiene un sabor aceptable con respecto a la dulzura, sabor y sensación de yeso, cuando es probada por un panel de prueba sensorial profesional/experto de al menos 6 personas.

48. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-47, caracterizada porque comprende edulcorante seleccionado del grupo que consiste de dextrosa, fructosa, glicenna, glucosa, isomalta, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sucrosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, alitame, aspartame, acesulfam potásico, ácido ciclámico, sal de ciclamato (por ejemplo, ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), neohesperidina dihidrochalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina (por ejemplo, sacarina

de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacanna de sodio) y mezclas de los mismos.

49 Un proceso para la preparación de un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, caracterizado porque comprende la compactación por rodillo de una composición que comprende un compuesto que contiene calcio de forma regular, y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura.

50. Un proceso de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, cuando es comprimido con tabletas que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar, tiene una pendiente de correlación entre la resistencia a la trituración (medida en N) y la presión por compresión (medida en N) de 7×10^{-3} o más, tal como por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10×10^{-3} hasta aproximadamente 30×10^{-3} .

51. Un proceso de conformidad con la reivindicación 49 ó 50, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tiene propiedades aglutinantes.

52. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-51, caracterizado porque uno o más compuestos que contienen calcio están en la forma de cristales que tienen una forma redondeada o cúbica.

53 Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-52, caracterizado porque el compuesto que contiene calcio es una sal de calcio

54. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-53, caracterizado porque la sal de calcio es carbonato de calcio.

55 Un proceso de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque el carbonato de calcio tiene una forma y un tamaño de partícula medio correspondiente a aquel de Scoralite 1B o Merck 2064.

56. Un proceso de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque el carbonato de calcio es Scoralite 1B o Merck 2064

57. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-56, caracterizado porque la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en la composición que es sometida a compactación por rodillo, es al menos de aproximadamente 5% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15% p/p o al menos aproximadamente 20% p/p

58. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-57, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado tiene un tamaño de partícula medio de a lo más aproximadamente $150 \mu\text{m}$ tal como, por ejemplo, a lo más $110 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $100 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $90 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $80 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $70 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $60 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $50 \mu\text{m}$, tal como, por ejemplo, aproximadamente $40 \mu\text{m}$

59 Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-58, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, empleado tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente $150 \mu\text{m}$ tal como, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente $110 \mu\text{m}$ o de aproximadamente 5 a aproximadamente $80 \mu\text{m}$.

60 Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-59, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos.

61. Un proceso de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol

62. Un proceso de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque el tamaño de

44

partícula medio del sorbitol está en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 μm

63. Un proceso de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque el alcohol de azúcar es isomalta

64. Un proceso de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado porque el tamaño de partícula medio de la isomalta está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm .

65. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-64, caracterizado porque la composición que es sometida a compactación por rodillo contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.

66. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-65, caracterizado porque la composición que es compactada por rodillo contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

67. Un proceso de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque la composición contiene de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p de sorbitol o isomalta o mezclas de los mismos.

68. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-67, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado es desaglomerado antes de mezclarlo con el compuesto que contiene de calcio.

69. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-69, caracterizado porque comprende además un paso de mezclar a la composición que ha sido sometida a compactación por rodillo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o aditivos y/o una o más sustancias activas.

70. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49-69, caracterizado además porque comprende un paso de conformar el material particulado obtenido en una forma de dosis sólida.

71. Un proceso de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado porque la forma de dosis sólida es como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32-48

72. Un proceso para preparar una tableta que comprende un compuesto que contiene calcio, caracterizado porque comprende:

- i) preparar un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31 ó 49-71,
- ii) mezclar opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o un aditivo y/o una o más sustancias activas, y
- iii) comprimir el material en tabletas.

73. Un proceso de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque la compresión en el paso iii) es realizada a una fuerza de compresión que es ajustada con respecto al

45

diámetro y la altura deseada de la tableta, de modo que la fuerza de compresión aplicada es a lo más de aproximadamente 80 kN tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 70 kN, a lo más aproximadamente 60 kN, a lo más aproximadamente 50 kN, a lo más aproximadamente 40 kN, a lo más aproximadamente 30 kN, a lo más aproximadamente 20 kN cuando las tabletas que tienen un diámetro de aproximadamente 16 mm y una altura resultante de a lo más aproximadamente 10 mm, tales como, aproximadamente 9 mm, aproximadamente 8 mm o aproximadamente 7 mm, son obtenidas.

74. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 72 ó 73, caracterizado porque es para la preparación de una tableta que comprende

- i) carbonato de calcio,
- ii) sorbitol y/o isomaltá,
- iii) una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

75. Un proceso de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado porque la tableta comprende

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% de carbonato de calcio,
- ii) de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% p/p de sorbitol y/o isomaltá,
- iii) de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1% p/p de una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que la cantidad total de los ingredientes corresponda a aproximadamente a 100% p/p.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un material particulado y a una forma de dosis sólida, principalmente tabletas que comprenden un compuesto que contiene calcio regularmente conformado tal como una sal de calcio como una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa y un alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, sorbitol y/o isomaltita que tiene una microestructura como se pone en evidencia por SEM. La invención también se refiere a un proceso para la preparación de material particulado y la forma de dosis sólida. El proceso involucra la aglomeración del compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, por medio de compactación por rodillo. El material particulado obtiene compactación por rodillo es adecuado para el uso en el procesamiento adicional del material particulado, por ejemplo, en tabletas tales como tabletas masticables.

ST

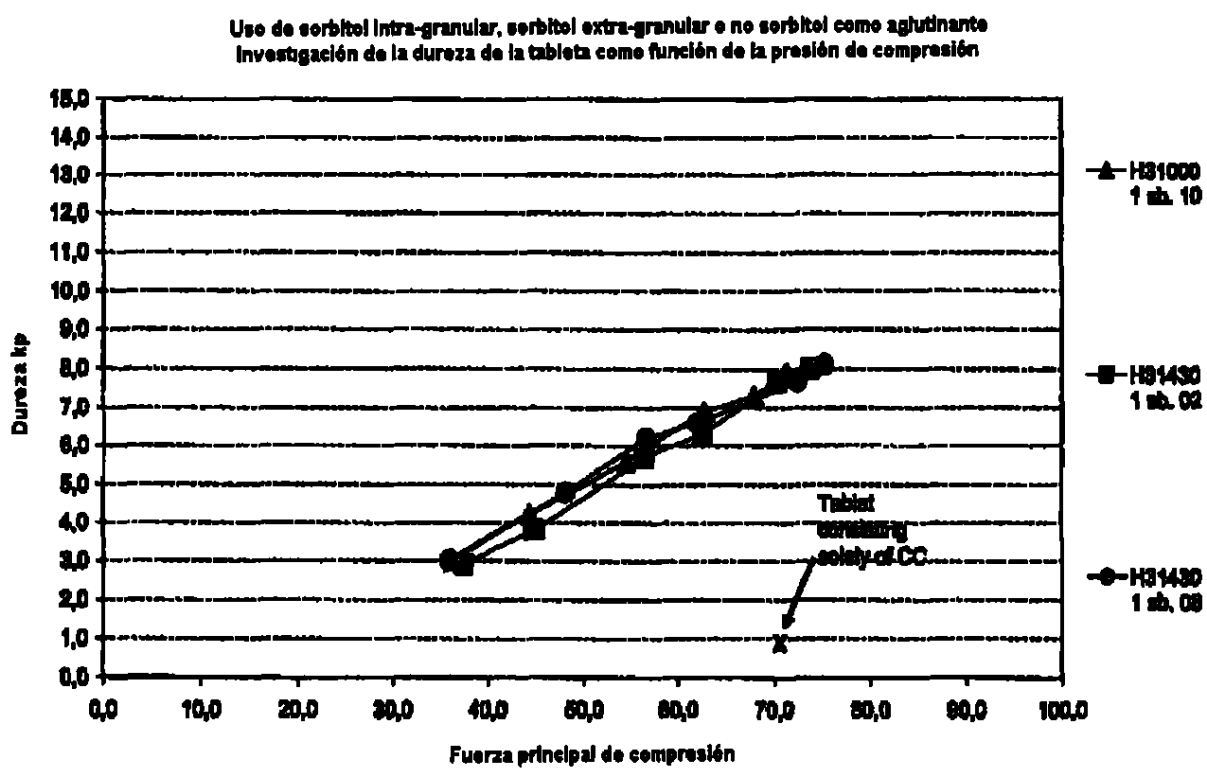


FIG.1

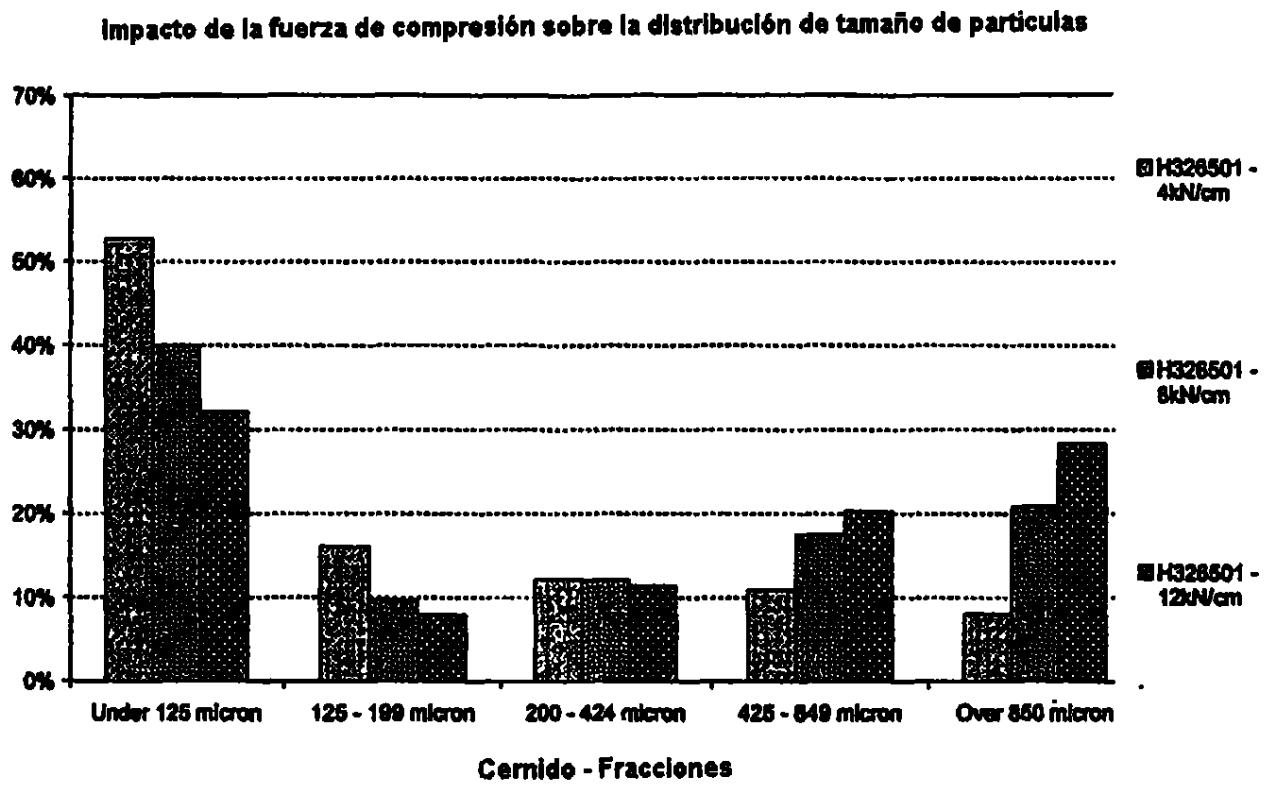


FIG.2

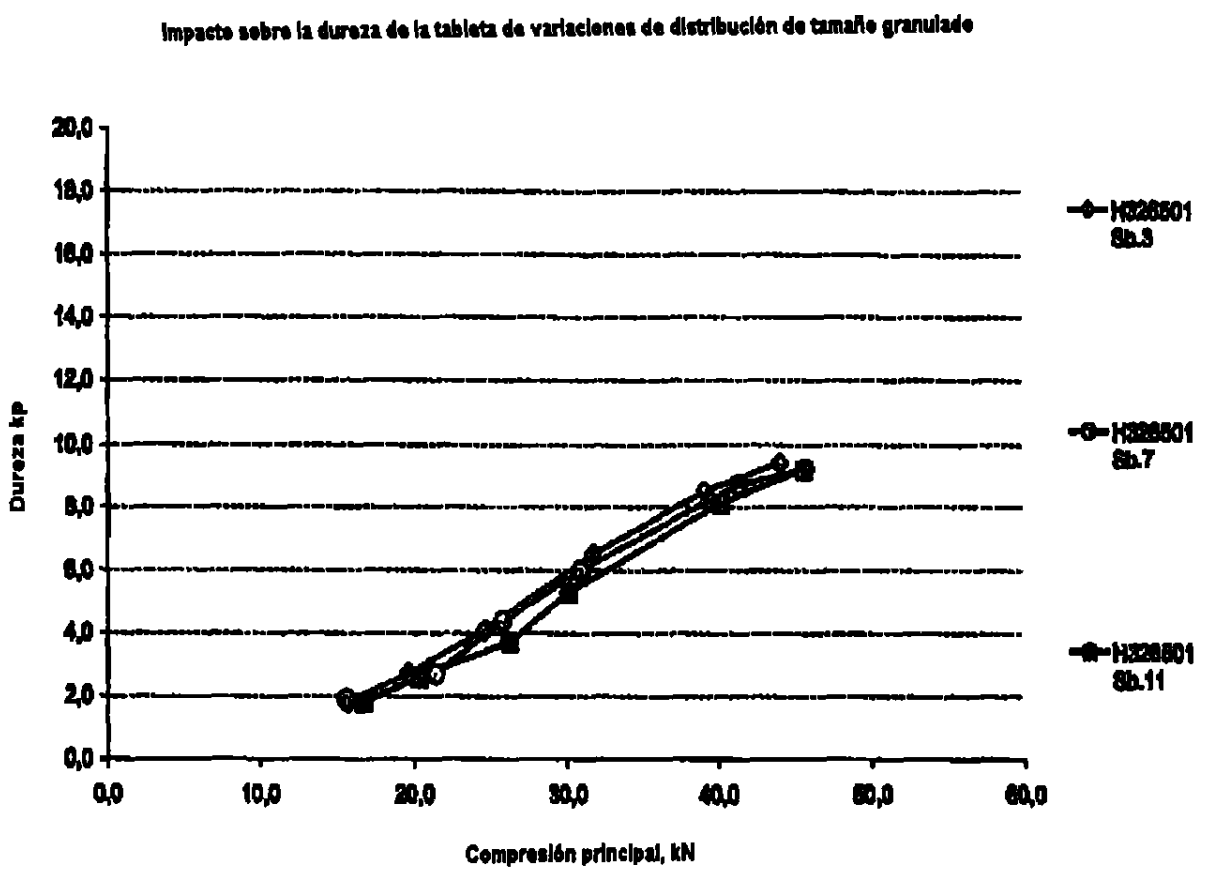


FIG.3

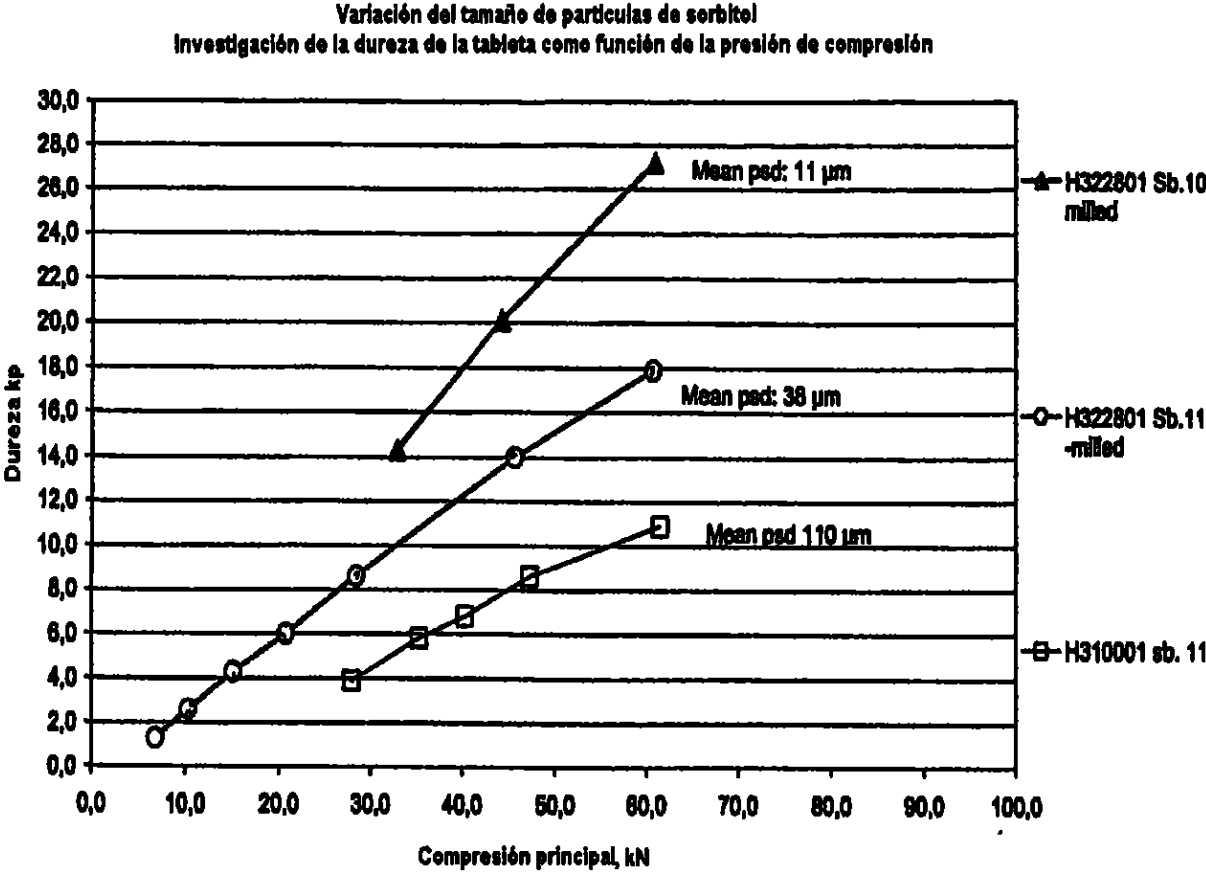


FIG.4

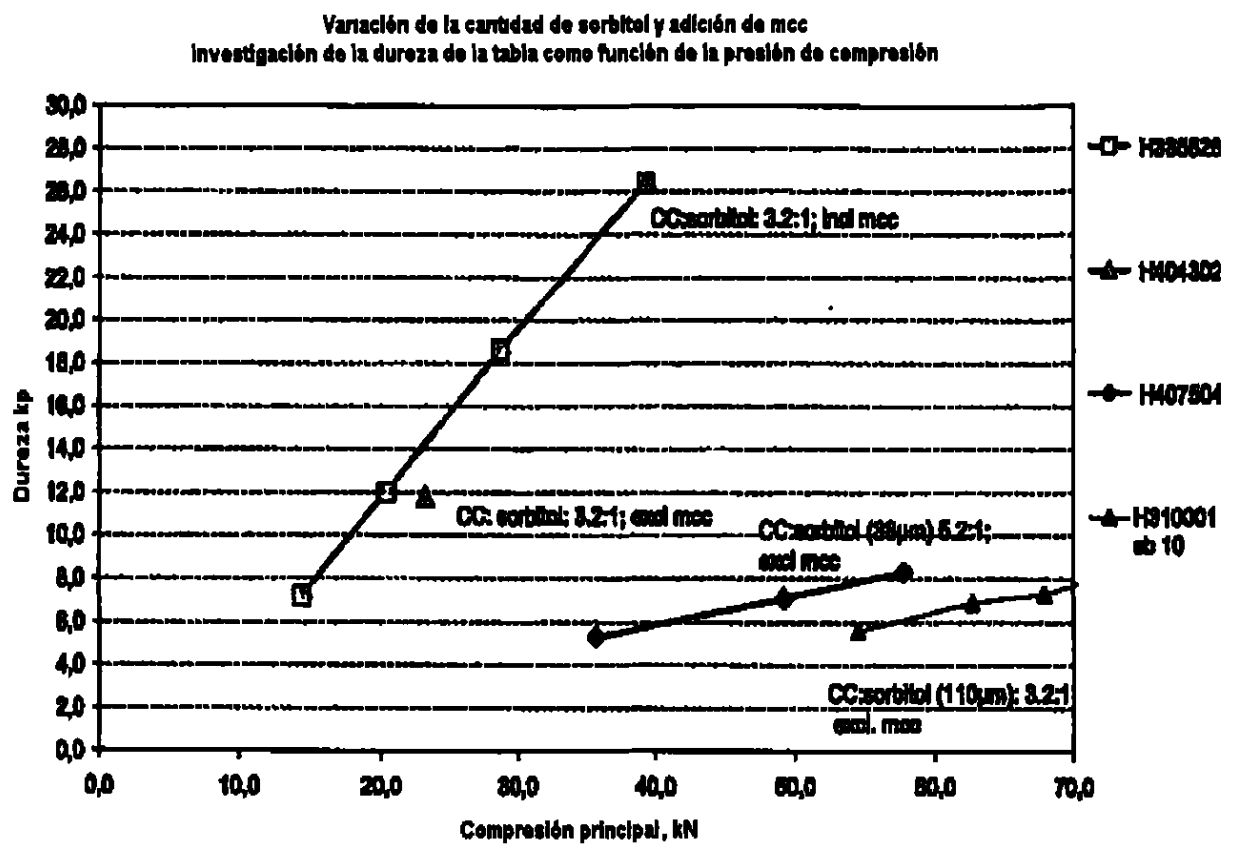


FIG.5

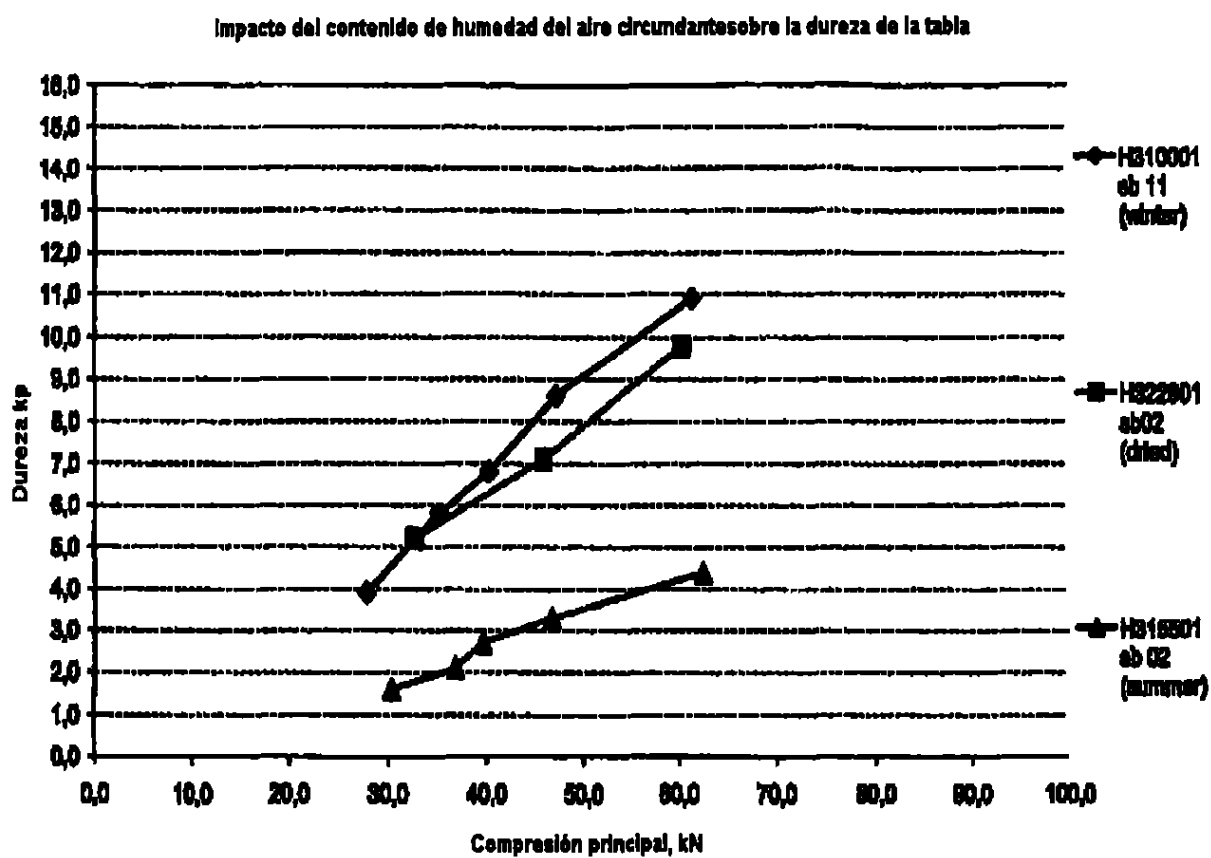


FIG.6

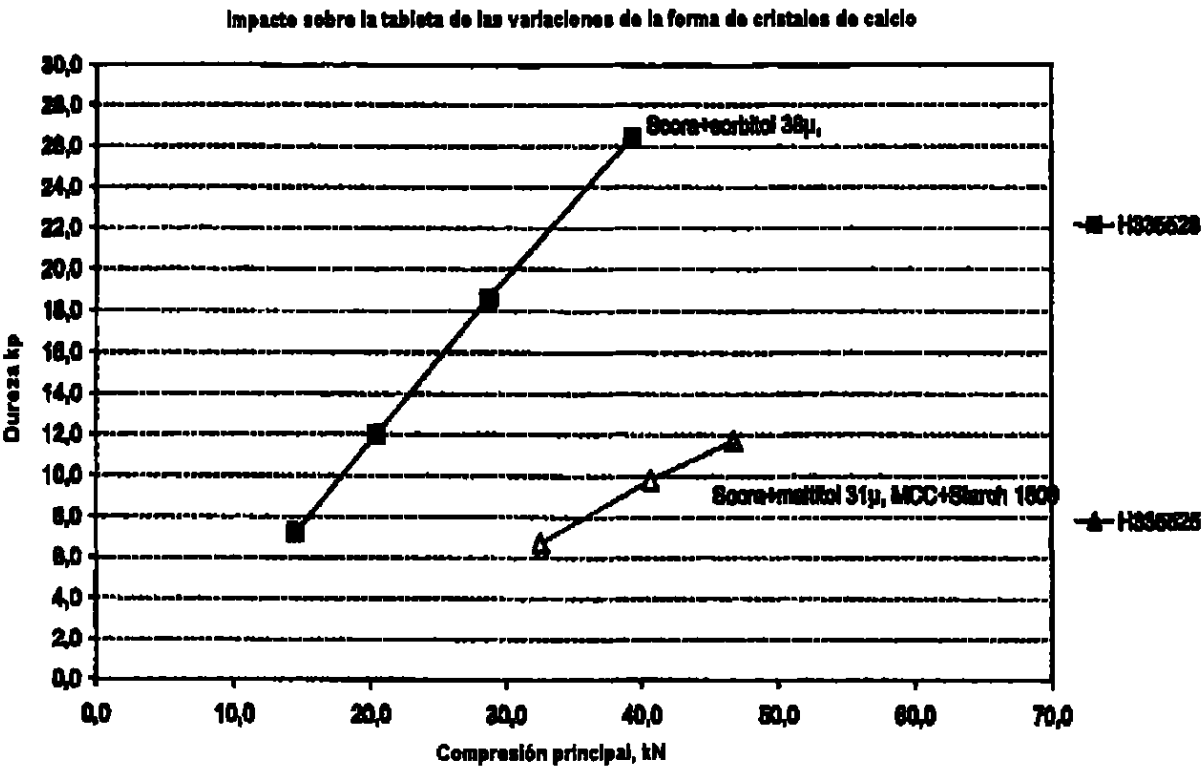


FIG.7

147

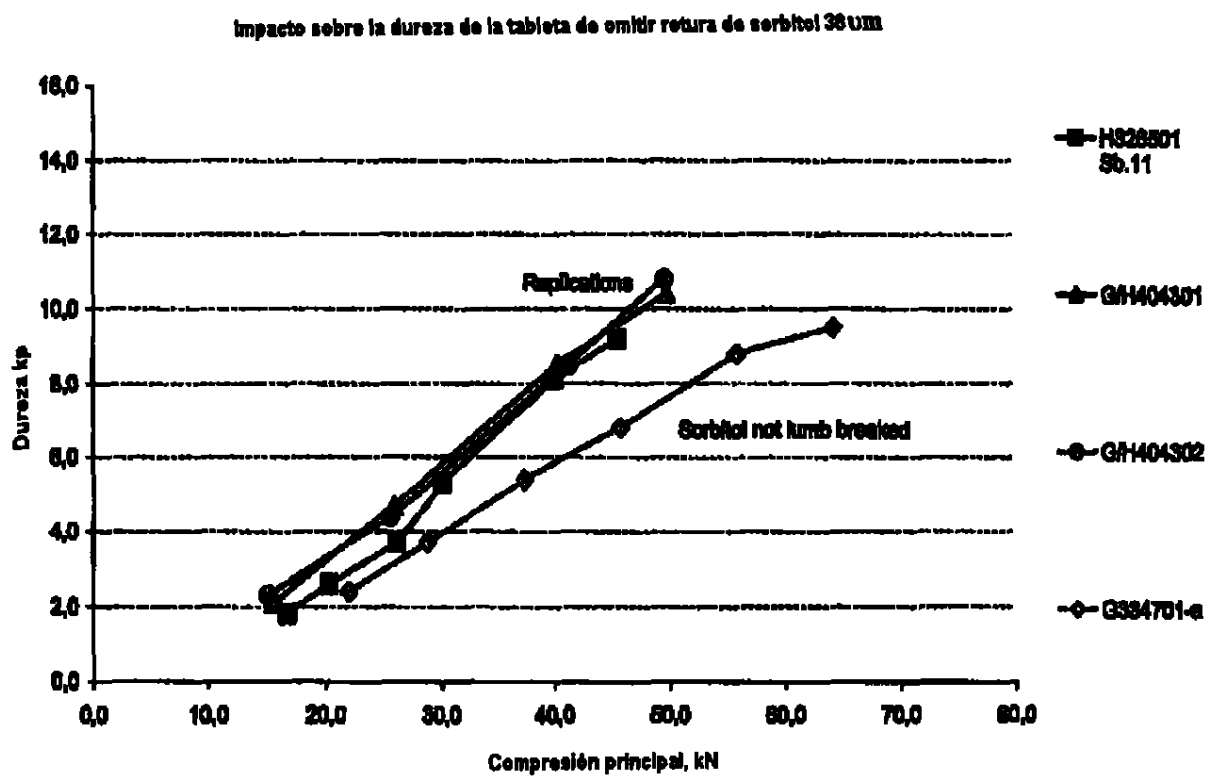


FIG.8

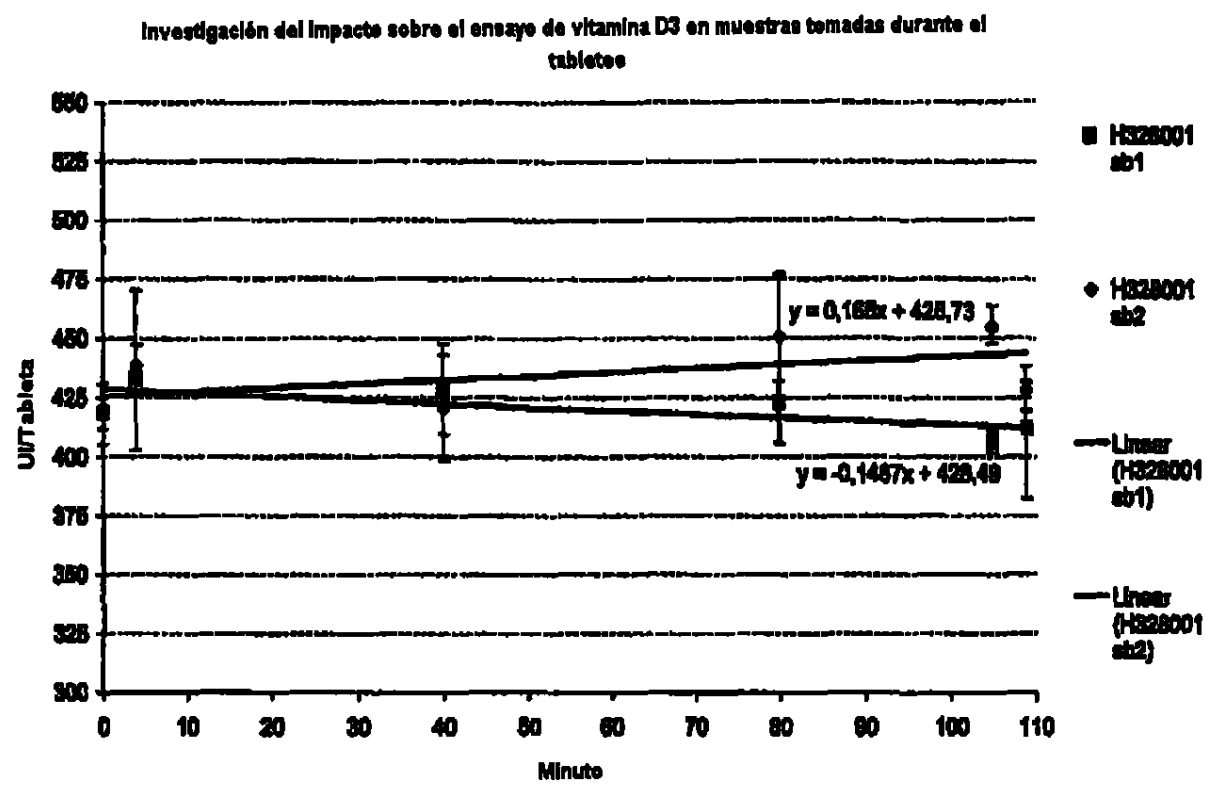


FIG.9

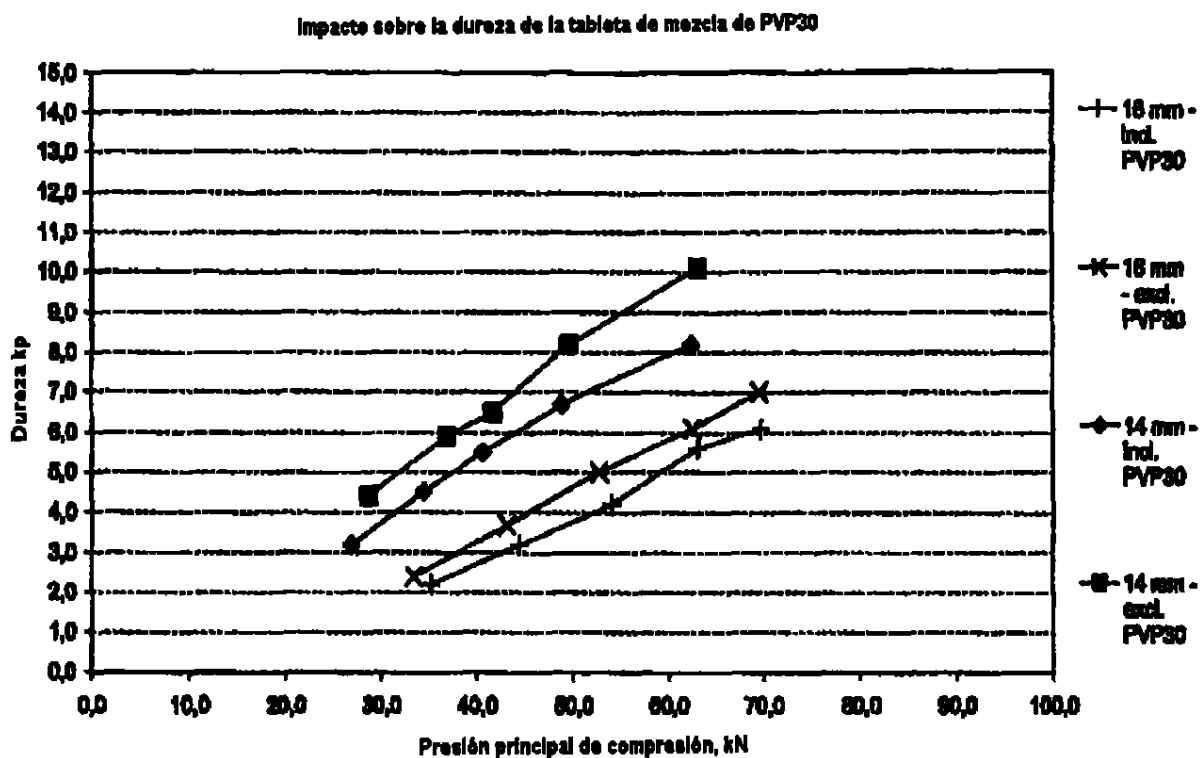


FIG.10

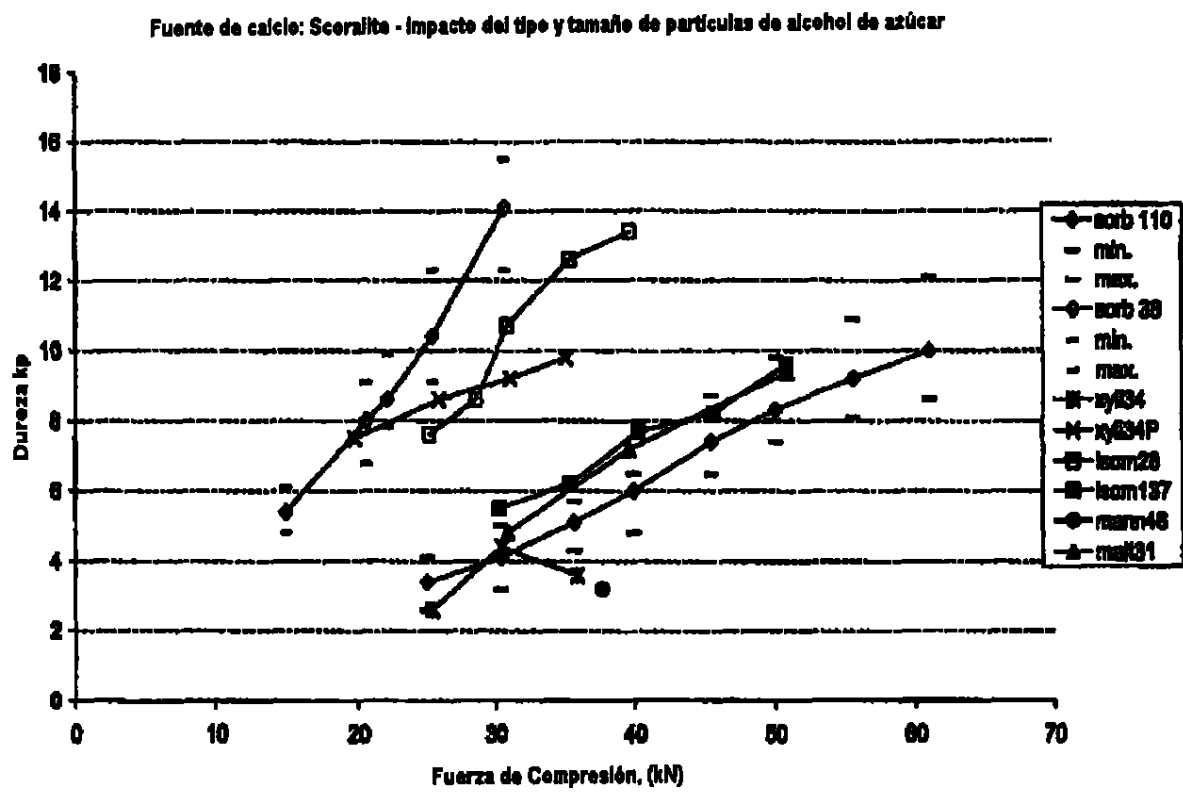


FIG.11

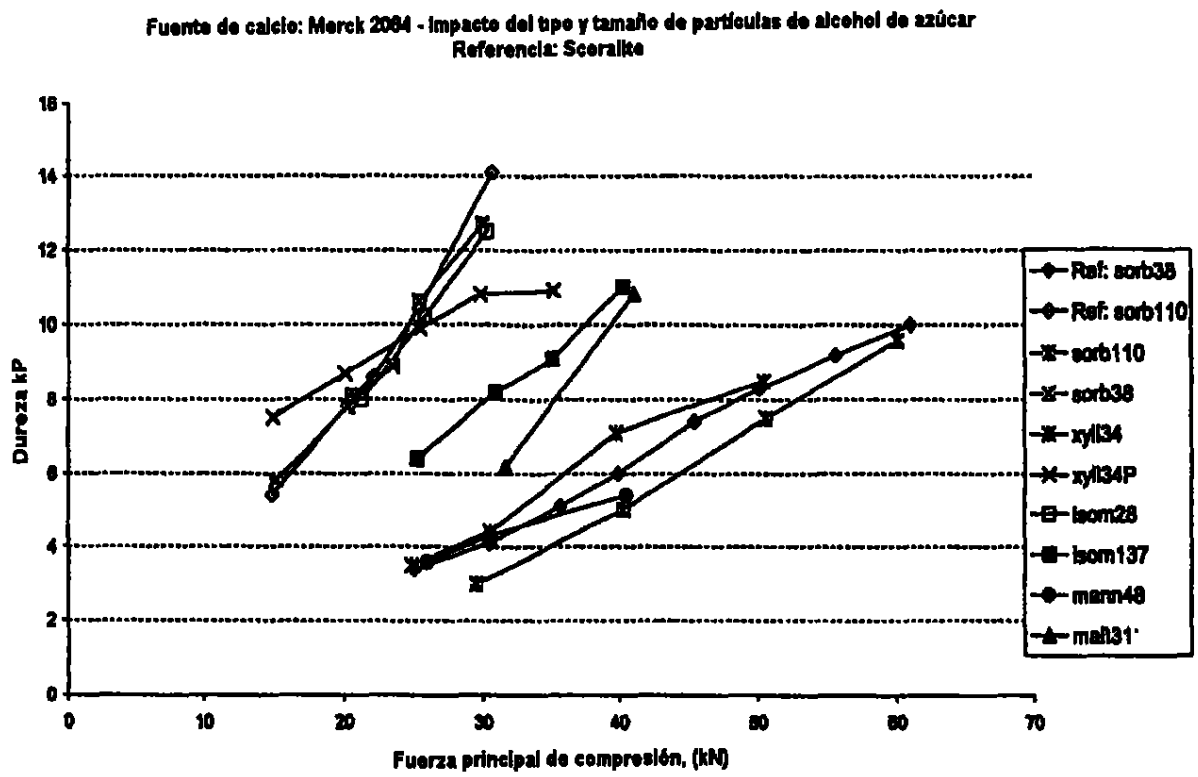


FIG.12

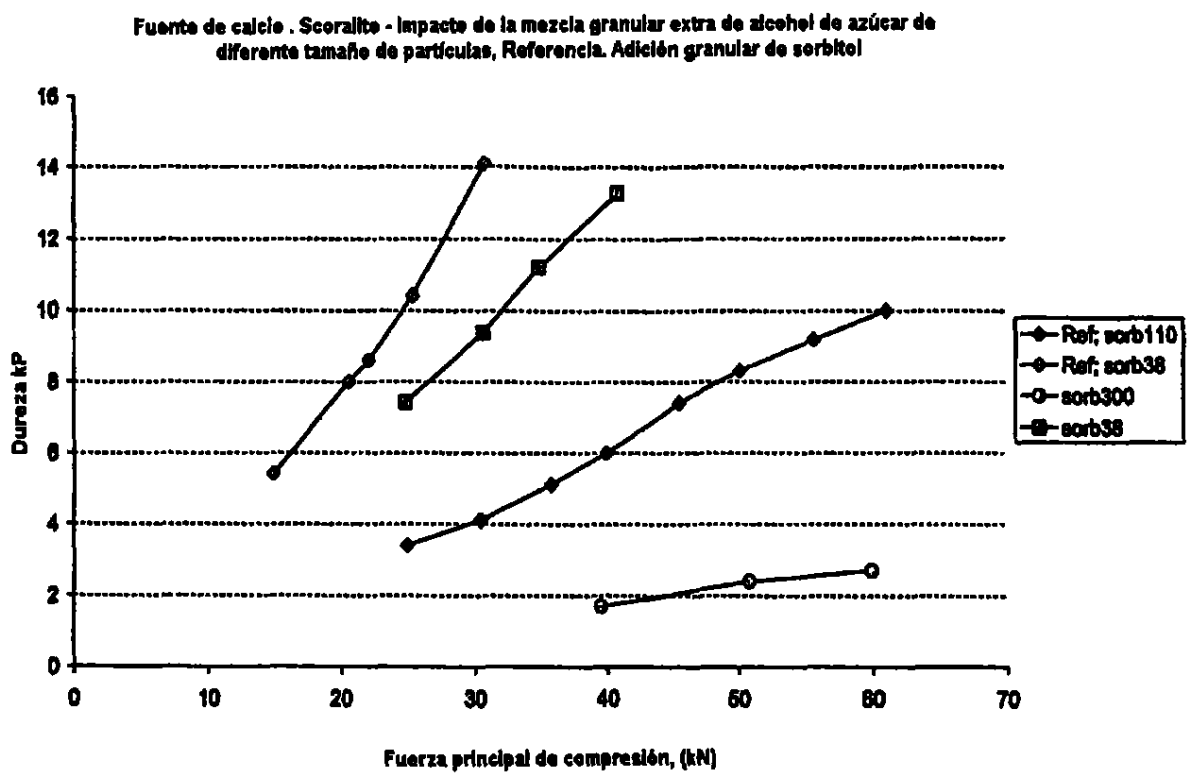


FIG.13

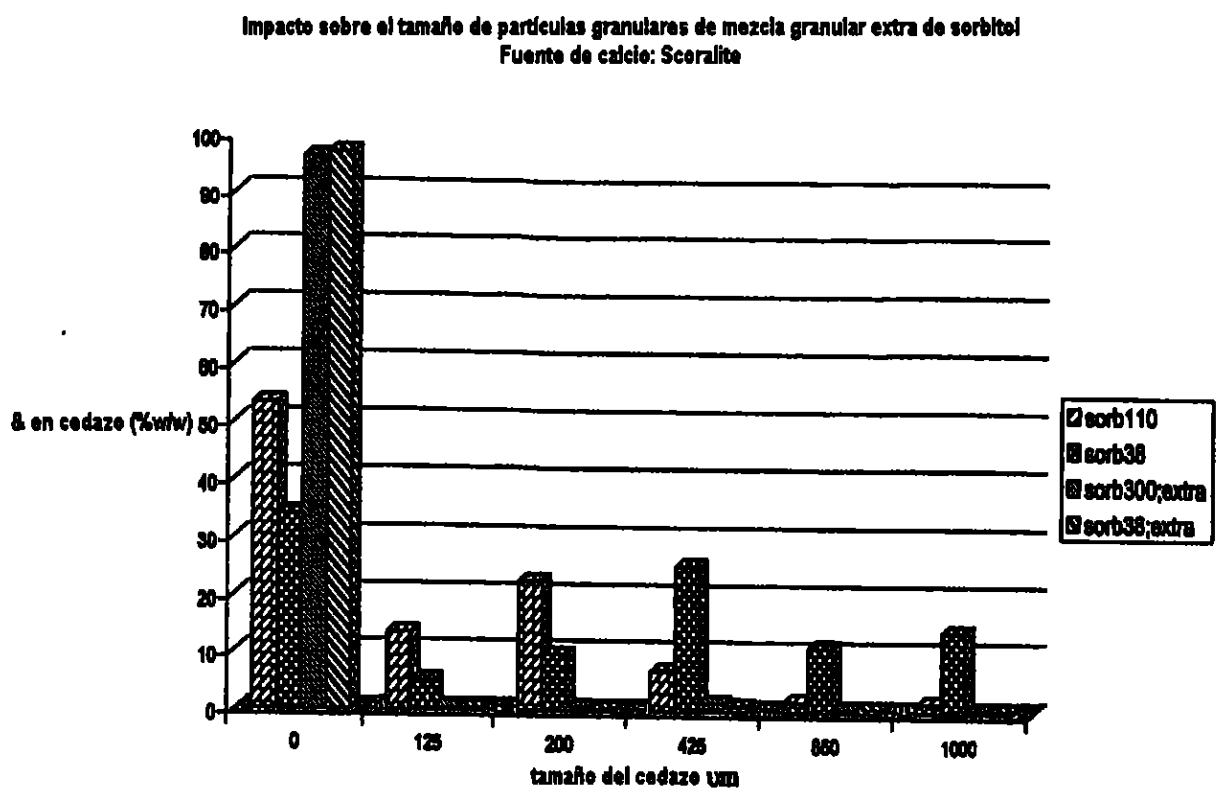
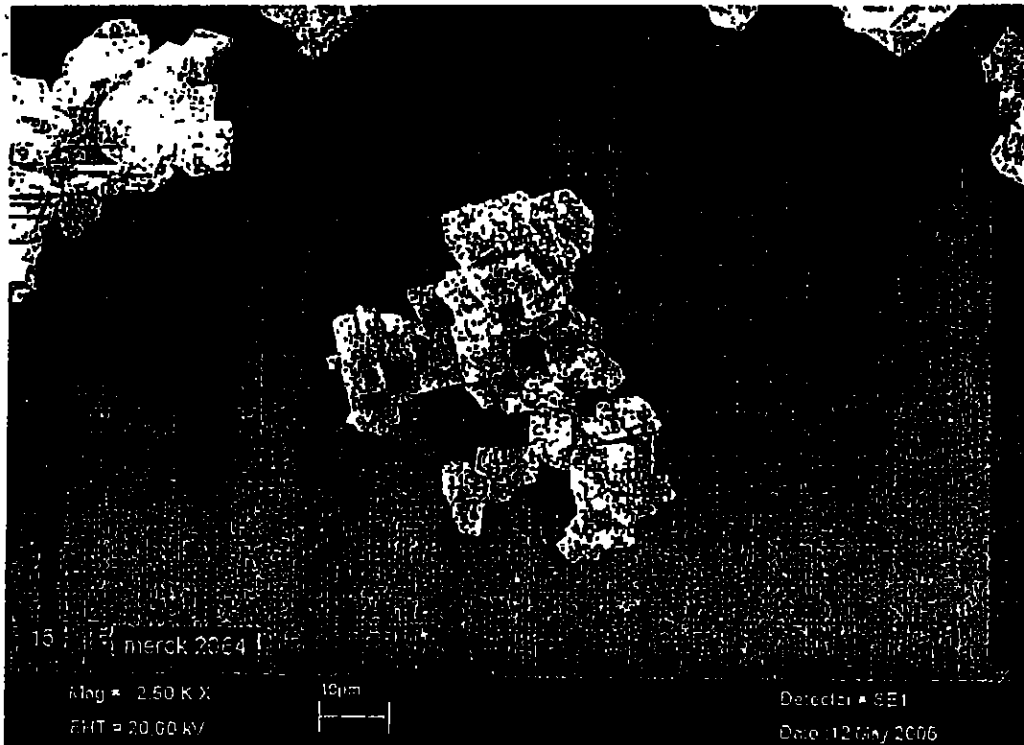
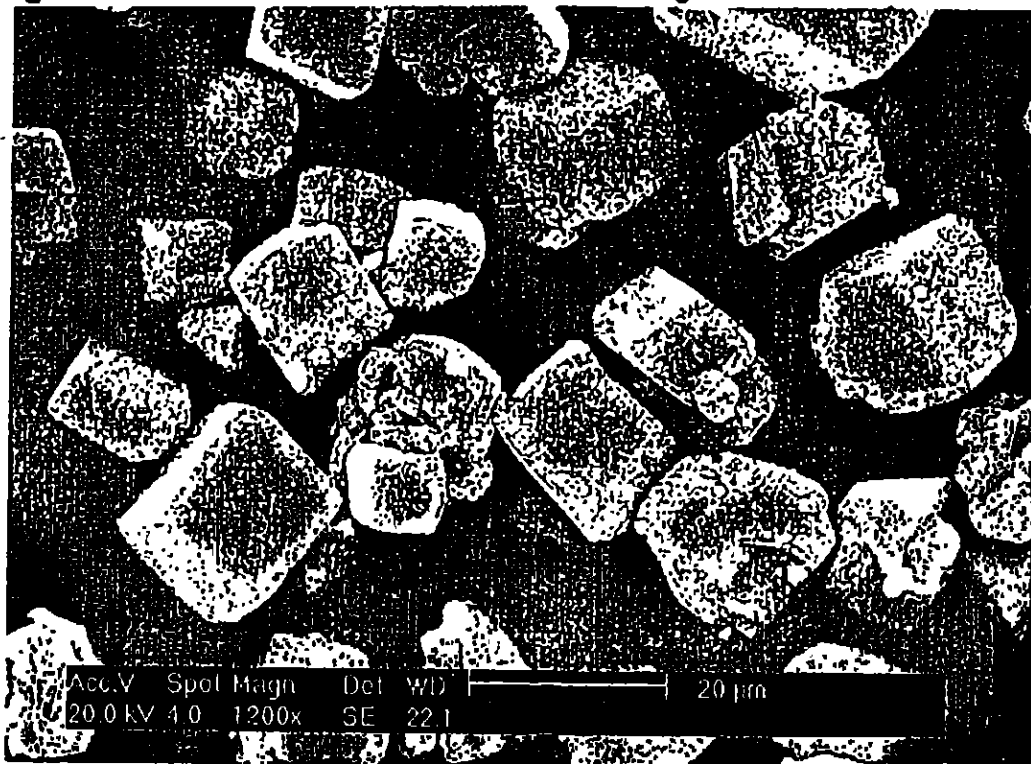


FIG.14



Aglomerado de carbonato de calcio de forma regular Merck 2064 cristales



Carbonato de calcio de forma regular Scoralite cristales

FIG.15

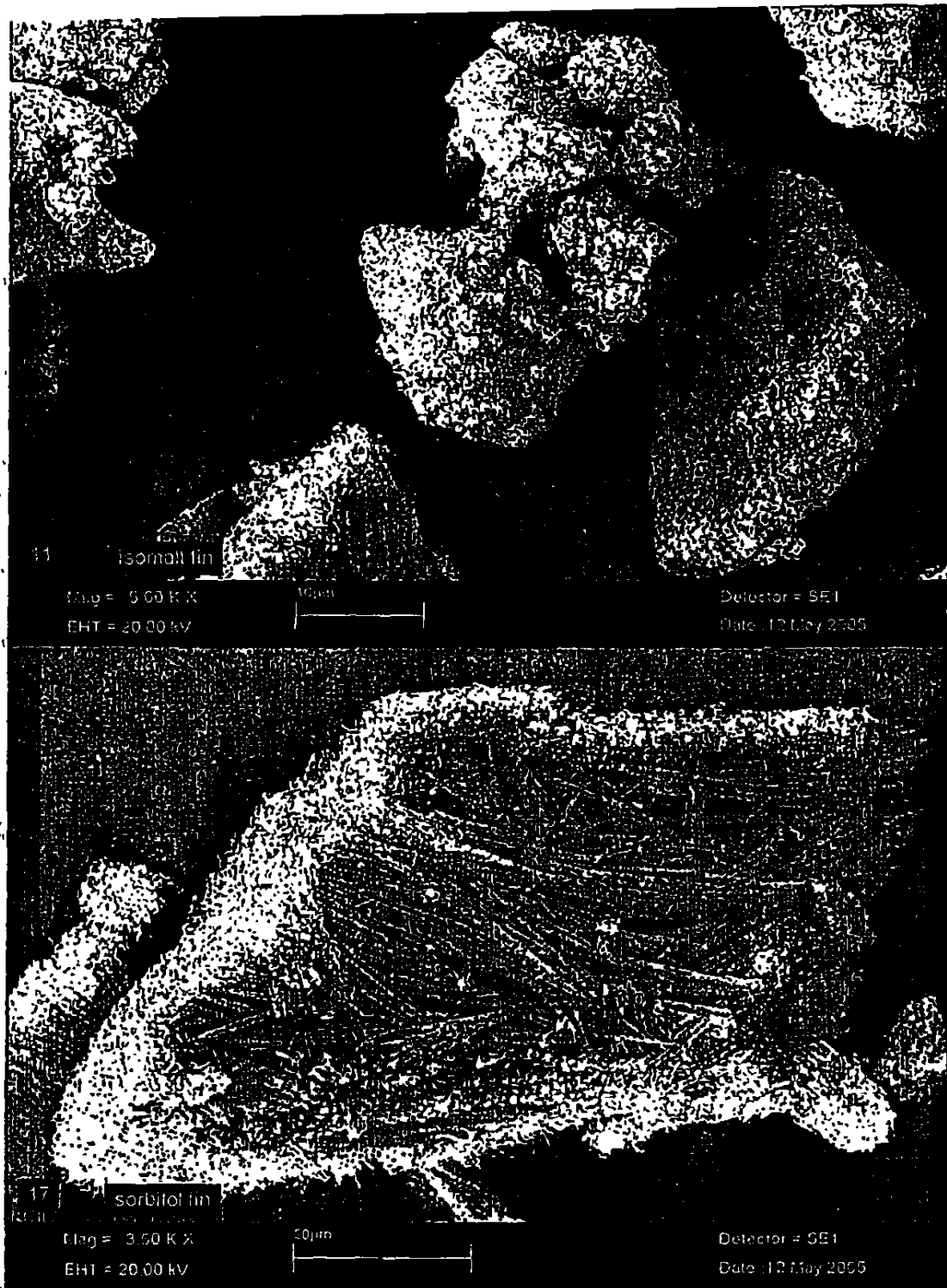


FIG.16

63

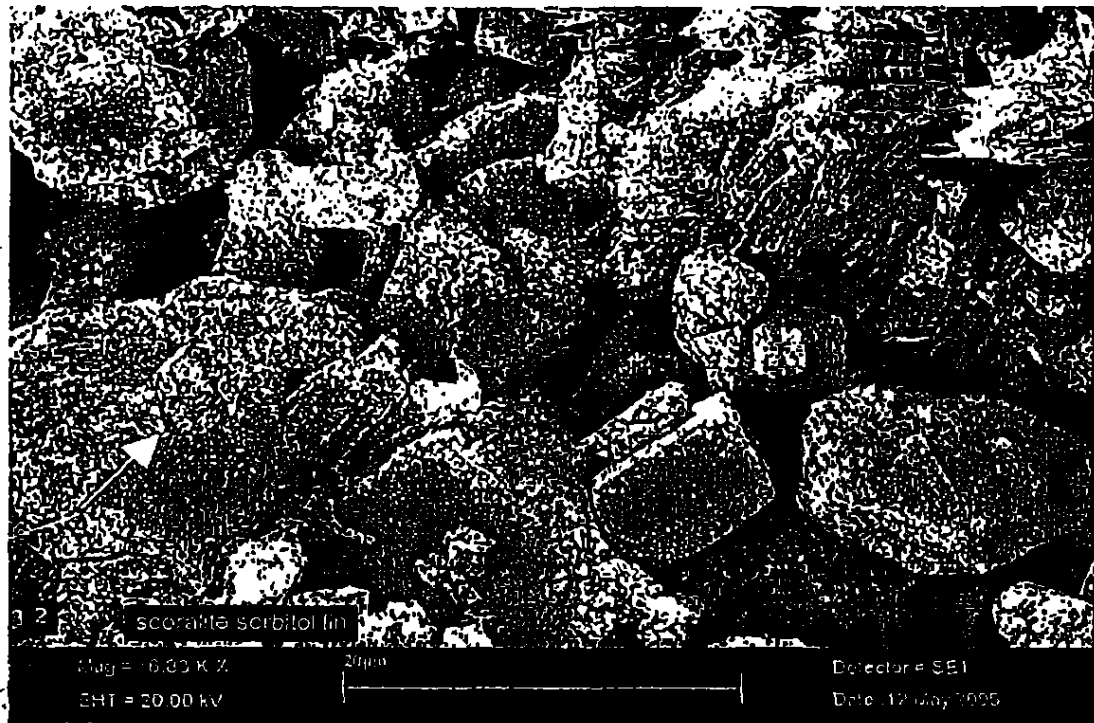


La línea quebrada indicada por la cruz es causada por calentamiento local durante microscopía

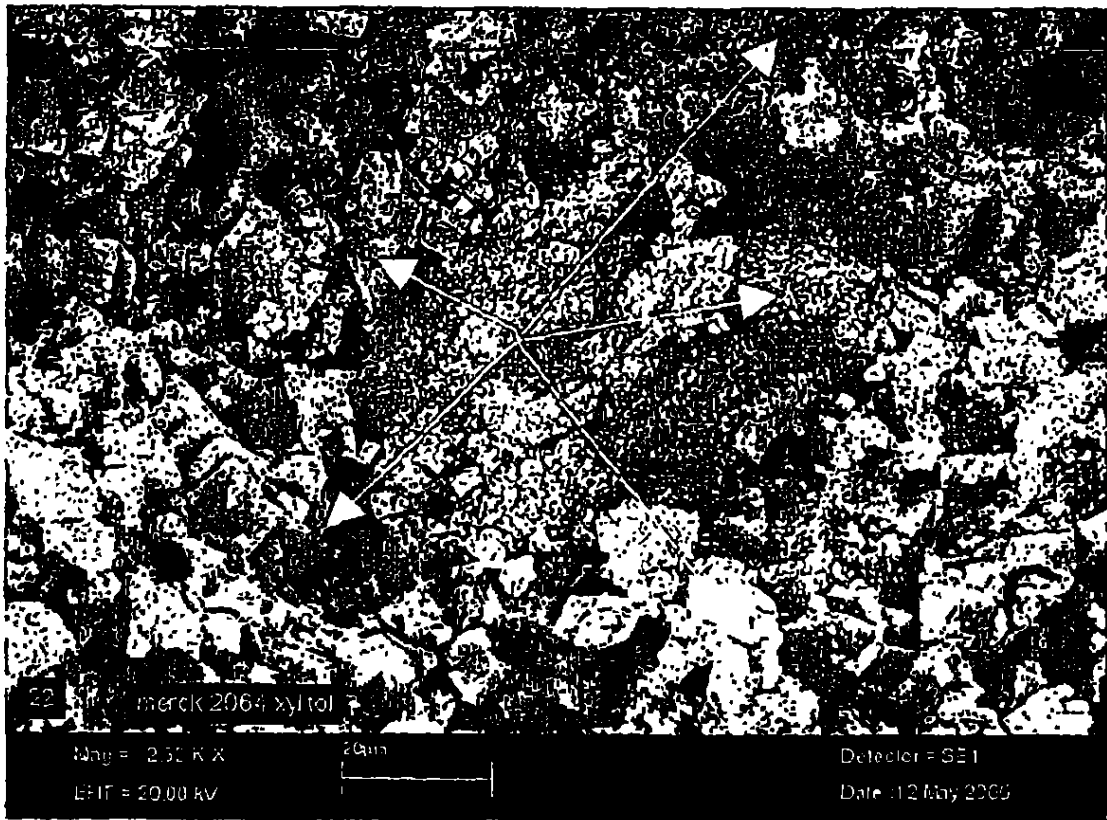


FIG.17

64



Flechas que marcan los cristales de carbonato de calcio que se unen al sorbitol



Flechas que marcan la extensión de una partícula de xilitol

FIG.18

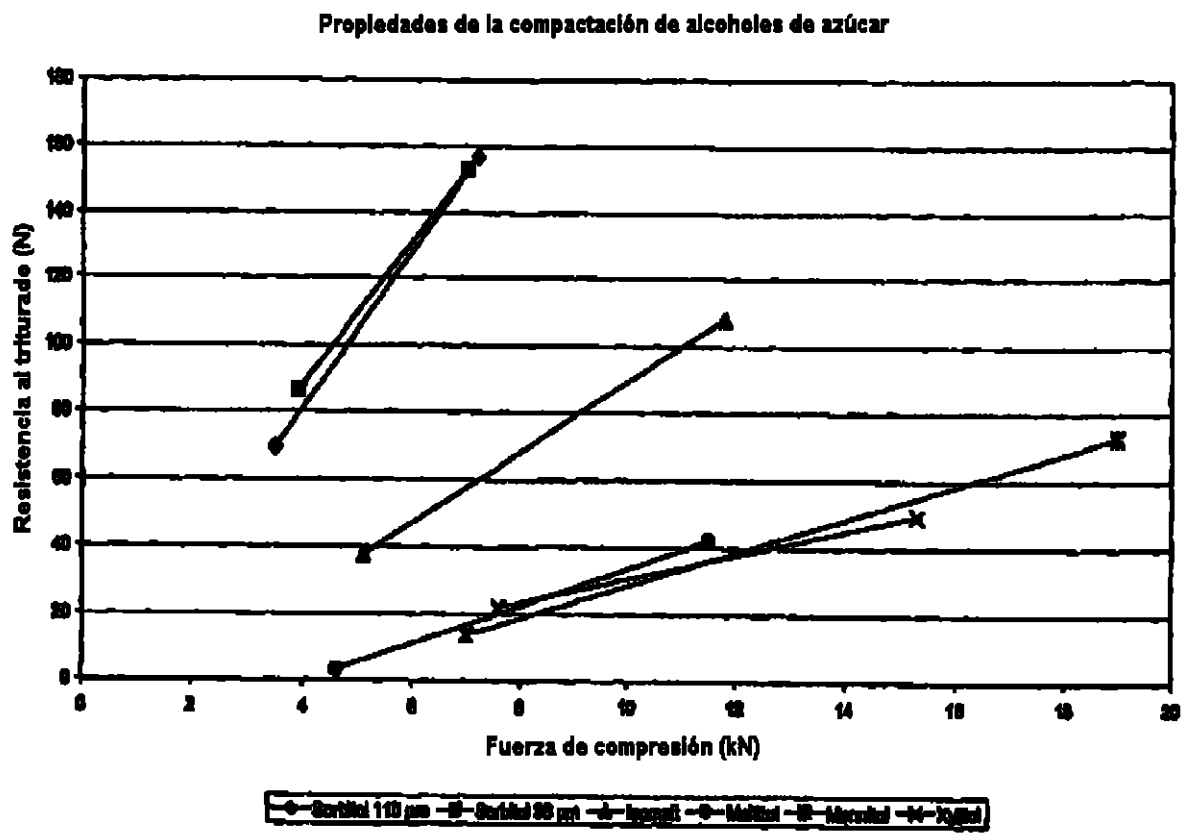


FIG.19

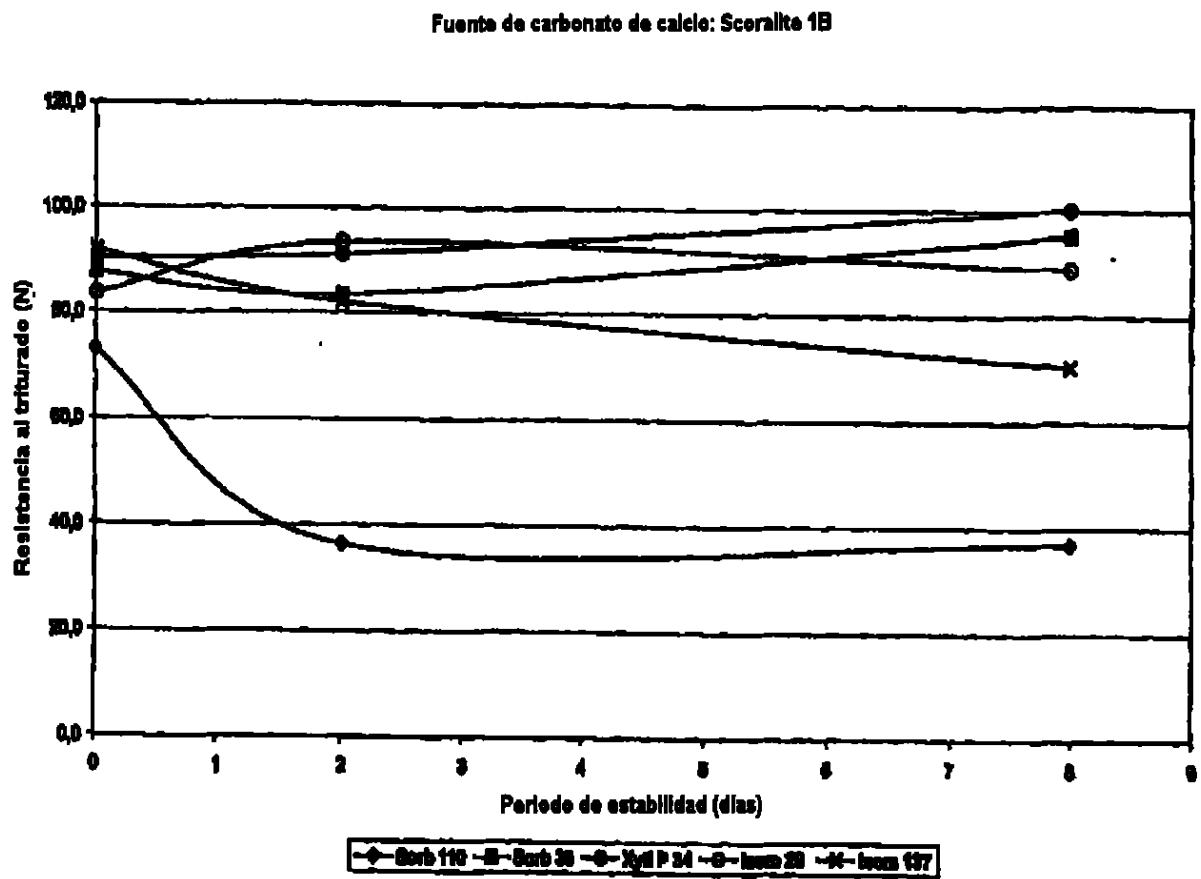


FIG.20

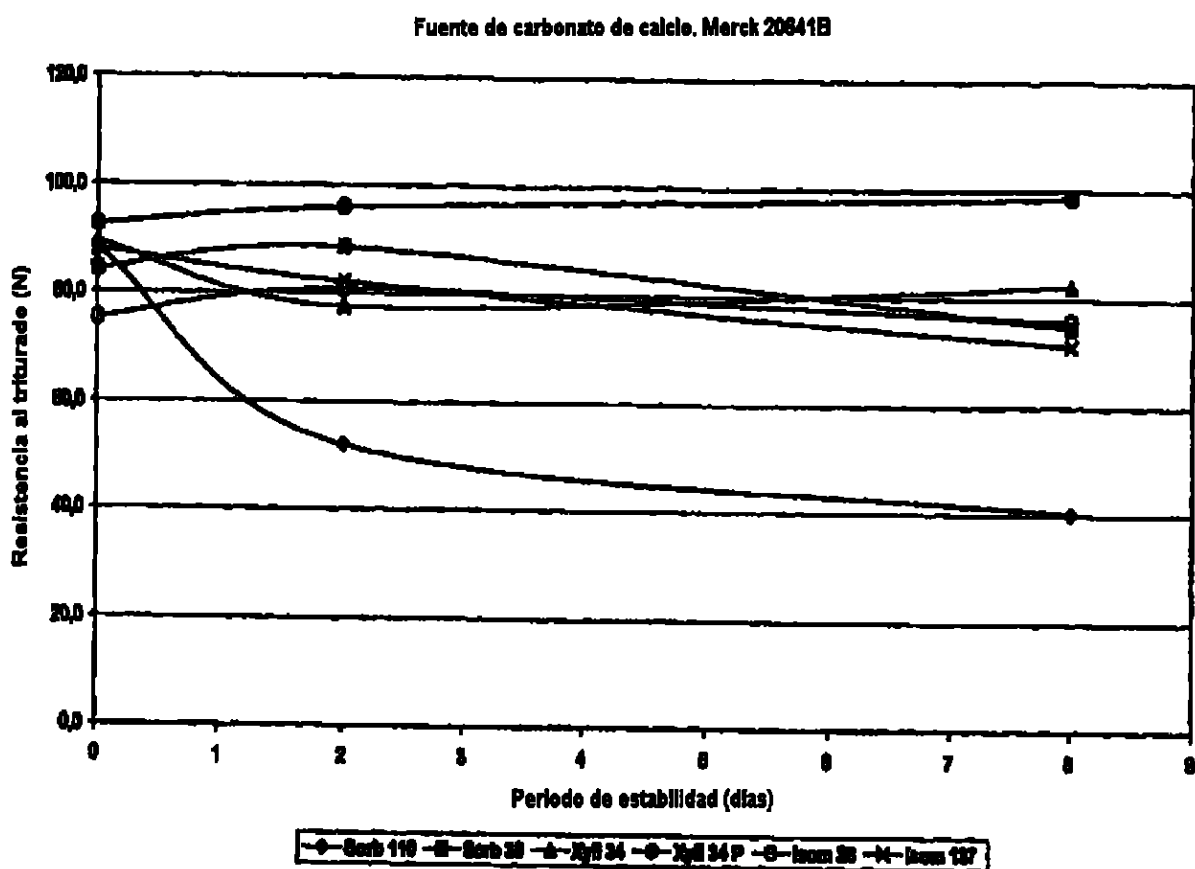


FIG.21

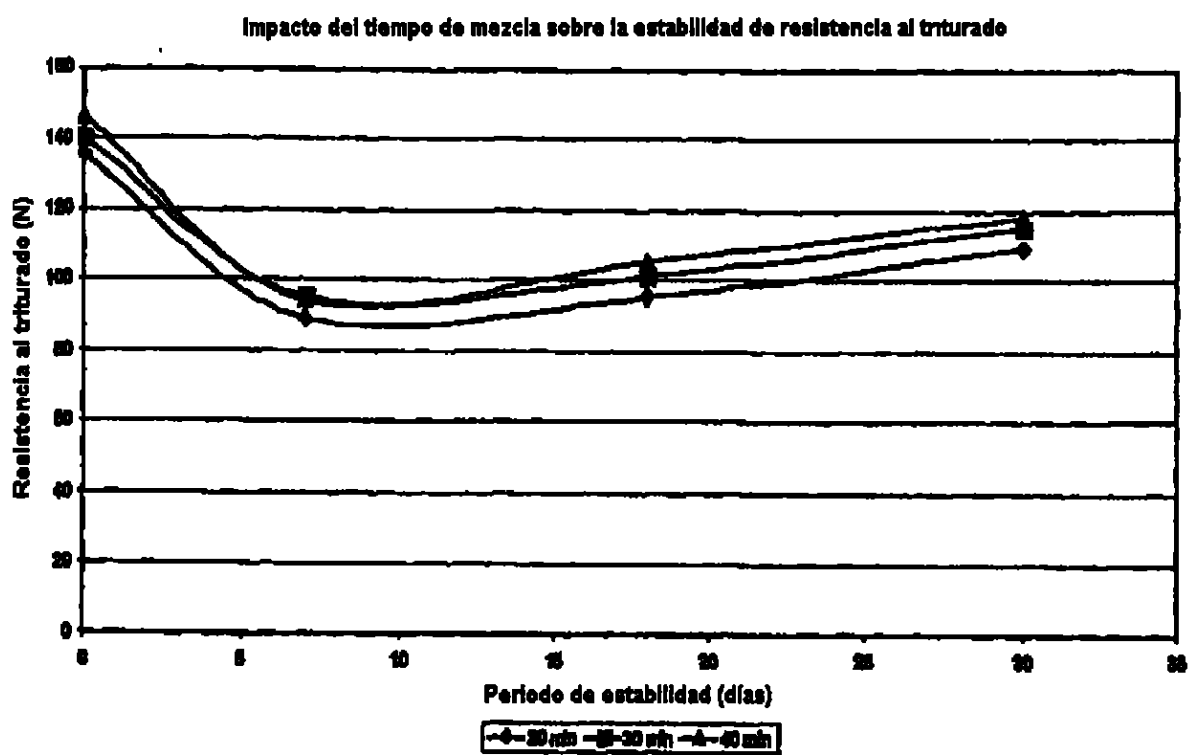


FIG.22

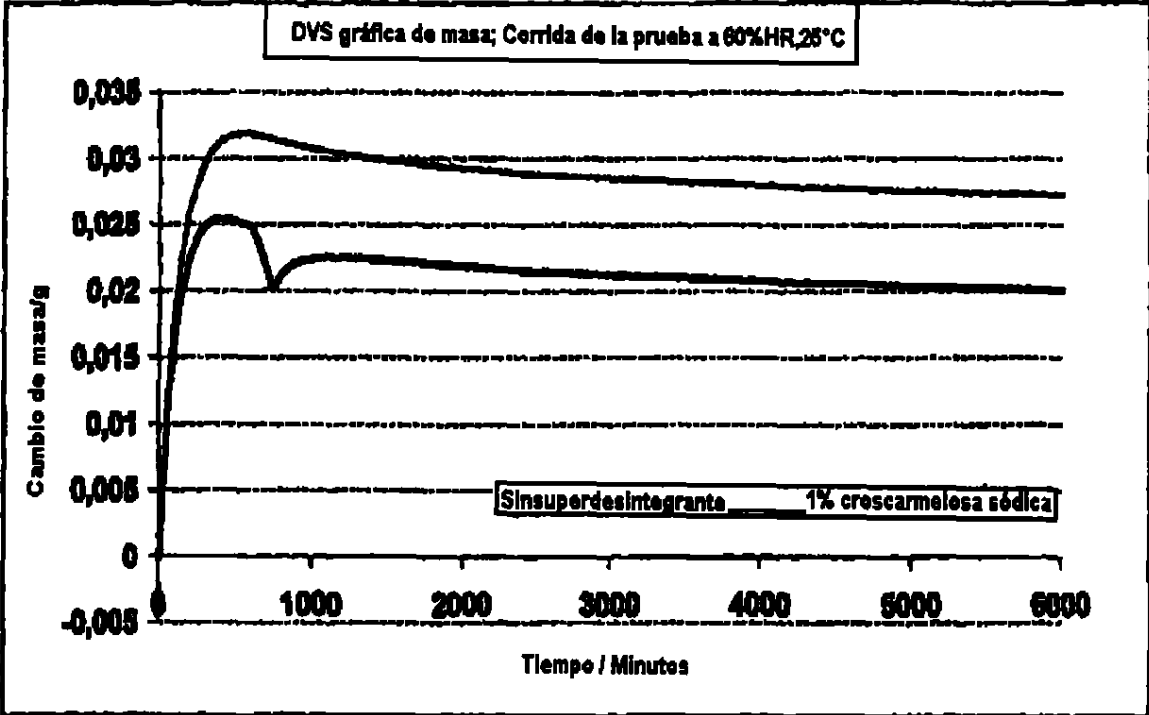


FIG.23

70

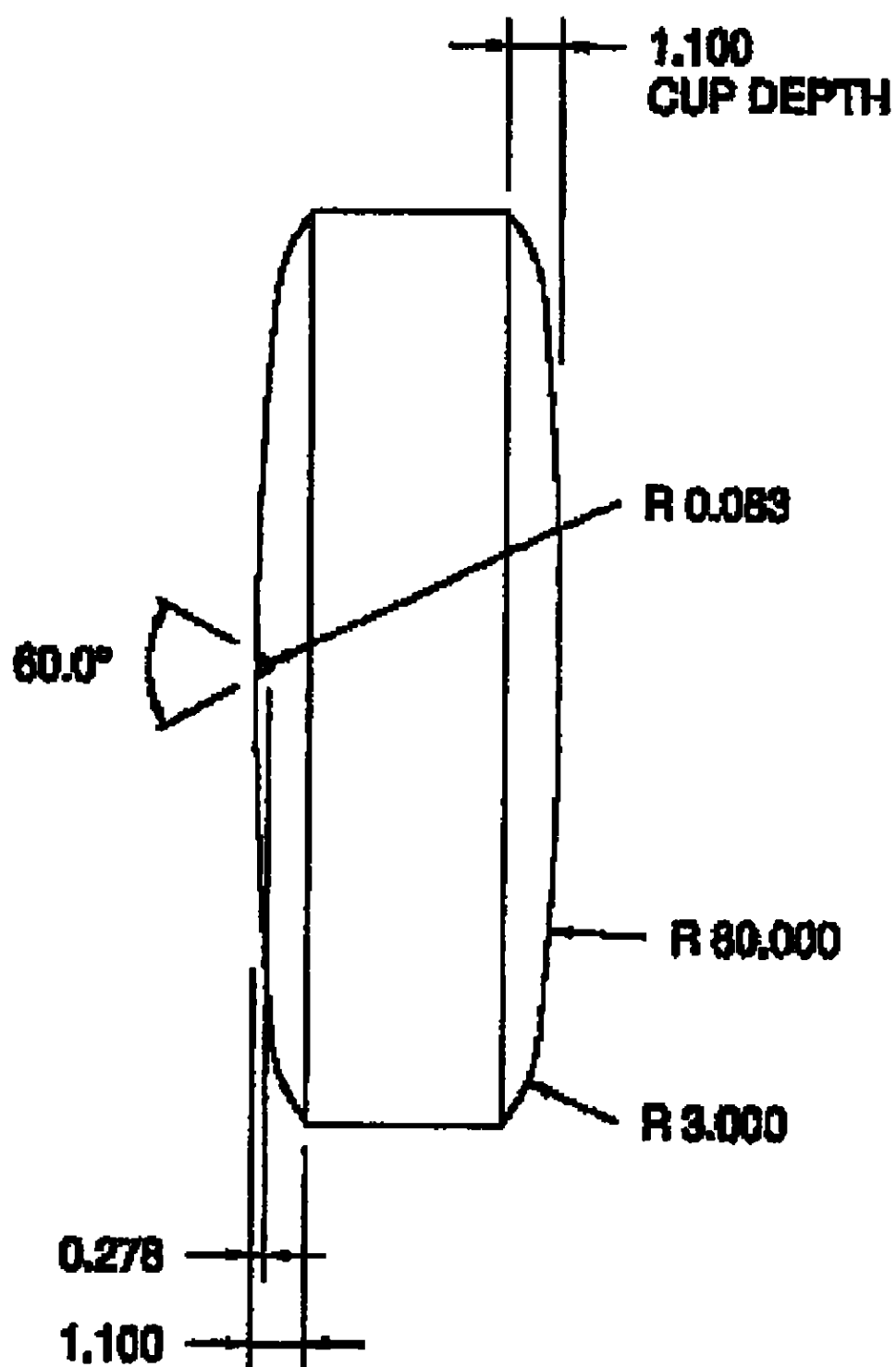


FIG.24

71

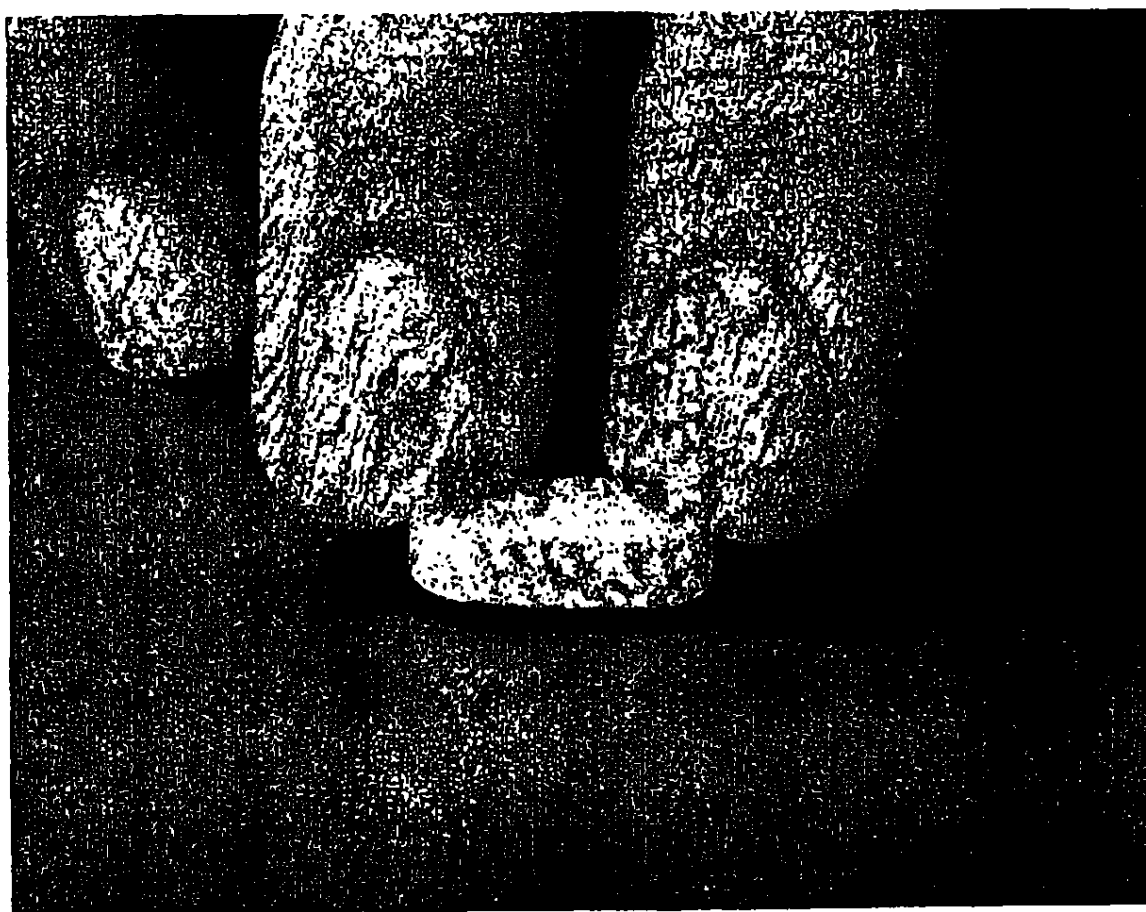


FIG.25

REIVINDICACIONES

1. Un material particulado que comprende una compactación de uno ó más compuestos que contienen calcio, regularmente conformados, como una sustancia activa y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura, caracterizado porque uno o más alcoholes de azúcar tiene un tamaño de partícula medio de a lo más aproximadamente 150 μm , tal como por ejemplo, a lo más aproximadamente 110 μm , a lo más aproximadamente 100 μm , a lo más aproximadamente 90 μm , a lo más aproximadamente 80 μm , a lo más aproximadamente 70 μm , a lo más aproximadamente 60 μm , a lo más aproximadamente 50 μm , a lo más aproximadamente 40 μm , a lo más aproximadamente 30 μm , a lo más aproximadamente 20 μm , ó aproximadamente 10 μm .
2. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, cuando es comprimido con tabletas que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar, tiene una pendiente de correlación entre la resistencia a la trituración (medida en N) y la presión por compresión (medida en N) de 7×10^{-3} o más, tal como por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10×10^{-3} hasta aproximadamente 30×10^{-3} .
3. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tiene propiedades de aglutinación.
4. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque uno o más compuestos que contienen calcio están en la forma de cristales que contienen un área superficial específica por debajo de 1.5 m^2 tal como, por ejemplo, 1.3 m^2/h o menos, 1.1 m^2/h o menos, 0.9 m^2/h o menos, 0.7 m^2/h o menos.
5. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en el material particulado es al menos aproximadamente 5% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15% p/p o al menos aproximadamente 20% p/p.
6. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, empleado tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 μm , tal como por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 110 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 μm .
7. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos.
8. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol.
9. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el tamaño de partícula medio está en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 μm , tal como por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 μm ó de aproximadamente 30 a aproximadamente 45 μm .
10. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el alcohol de azúcar es isomaltita.
11. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el tamaño de partícula medio está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm ó de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 μm .

¶

12. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende un alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste de manitol, xilitol, maltitol, inositol, lactitol, y mezclas de los mismos.
13. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende una mezcla de sorbitol y xilitol
14. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la proporción en peso entre el sorbitol y el xilitol está en un intervalo de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1.1.
15. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende una mezcla de isomaltita y xilitol.
16. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la proporción en peso entre la isomaltita y el xilitol están en un intervalo de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1.1.
17. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto contiene calcio es una sal de calcio.
18. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sal de calcio es carbonato de calcio.
19. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el carbonato de calcio tiene una forma y un tamaño de partícula medio correspondiente a aquel de Scoralite 1B o Merck 2064
20. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el carbonato de calcio es Scoralite 1B o Merck 2064
21. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el contenido del compuesto que contiene calcio en el material particulado está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p o al menos aproximadamente 75% p/p
22. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque una foto SEM de material particulado – cuando es comprimido en una tableta – muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable está en estrecho contacto con las superficies de los cristales de uno o más compuestos que contienen calcio.
23. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables o una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas
24. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además vitaminas o minerales tales como vitamina D o una vitamina K o magnesio.
25. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende uno o más segundos compuestos que contienen calcio, seleccionado del grupo que consiste de citrato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio incluyendo fosfato tricálcico, gluconato de calcio, bisglicinato-calcio, citrato-maleato de calcio, hidroxipatita, incluyendo solvatos, y mezclas de los mismos.



26. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque tiene una capacidad de flujo tal que – cuando las tabletas son preparadas a partir del material particulado opcionalmente mezclado con a lo más 10% p/p, tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 7.5% p/p o a lo más aproximadamente 5% p/p de un deslizante utilizando una máquina tableteadora que opera al menos a 300 tabletas por minuto – la aparición en masa de las tabletas obtenidas cumple los requerimientos dados en la Pharmacopea Europea.

27. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el tiempo de residencia durante la preparación de las tabletas es a lo más de 1 segundo.

28. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p

29. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

30. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque contiene de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p de sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos.

31. Una forma de dosis sólida, caracterizada porque comprende un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 y opcionalmente uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

32. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque es para la administración oral.

33. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 31 ó 32, caracterizada porque está en la forma de una dosis unitaria o una forma de dosis unitaria múltiple

34. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque está en la forma de tabletas, cápsulas, sacos, esferas, pellas o similares

35. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque está en la forma de tabletas.

36. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque las tabletas tienen una forma y dimensiones esencialmente como se muestra en la figura 24 de la presente

37. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-36, caracterizada porque contiene de uno o más compuestos que contienen calcio, correspondiente a aproximadamente 250 hasta aproximadamente 1000 mg de calcio.

38. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-37, caracterizada porque la cantidad de uno o más compuestos que contienen calcio corresponde a aproximadamente 400 hasta aproximadamente 600 mg de calcio.

39 Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-38, caracterizada porque la concentración total de uno o más compuestos que contienen calcio en la forma de dosis que está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 99% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, a al menos 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p.

40. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-39, caracterizada porque la concentración total del material particulado contenido en la forma de dosis es de aproximadamente 65% a aproximadamente 100% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 75% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 80% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% p/p.

41 Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-40, caracterizada porque contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.

42. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-41, caracterizada porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

43. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-42, caracterizada porque una foto SEM de una superficie fracturada de la forma de la dosis sólida muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar está en estrecho contacto con la superficie del cristal de uno o más compuestos que contienen calcio

44 Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-43, caracterizada porque la resistencia a la trituración de las tabletas, cuando son almacenadas en cajas de petri abiertas a 25°C y 60% de humedad relativa, cambia a lo más 50%, tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 40%, a lo más aproximadamente 30%, a lo más aproximadamente 20%, a lo más aproximadamente 15%, a lo más aproximadamente 10% durante un periodo de tiempo que inicia 5 días después de la fabricación y corre durante el periodo de almacenamiento restante un mes, preferentemente 3 meses.

45 Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-44, caracterizada porque está en la forma de una tableta masticable, chupable y/o tragable.

46. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque tiene un sabor aceptable con respecto a la dulzura, sabor y sensación de yeso, cuando es probada por un panel de prueba sensorial profesional/experto de al menos 6 personas.

47. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-46, caracterizada porque comprende edulcorante seleccionado del grupo que consiste de dextrosa, fructosa, glicerina, glucosa, isomalta, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sucrosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, alitame, aspartame, acesulfam potásico, ácido ciclámico, sal de ciclamato (por ejemplo, ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), neohesperidina dihidrochalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina (por ejemplo, sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio) y mezclas de los mismos.

48. Un proceso para la preparación de un material particulado de conformidad con cualquiera

§

de las reivindicaciones 1-30, caracterizado porque comprende la compactación por rodillo de una composición que comprende un compuesto que contiene calcio de forma regular, y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura

49. Un proceso de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, cuando es comprimido con tabletas que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar, tiene una pendiente de correlación entre la resistencia a la trituración (medida en N) y la presión por compresión (medida en N) de 7×10^{-3} o más, tal como por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10×10^{-3} hasta aproximadamente 30×10^{-3}

50. Un proceso de conformidad con la reivindicación 48 ó 49, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tiene propiedades aglutinantes.

51. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-50, caracterizado porque uno o más compuestos que contienen calcio están en la forma de cristales que tienen una forma redondeada o cúbica.

52. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-51, caracterizado porque el compuesto que contiene calcio es una sal de calcio.

53. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-52, caracterizado porque la sal de calcio es carbonato de calcio.

54. Un proceso de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque el carbonato de calcio tiene una forma y un tamaño de partícula medio correspondiente a aquel de Scoralite 1B o Merck 2064.

55. Un proceso de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque el carbonato de calcio es Scoralite 1B o Merck 2064.

56. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-55, caracterizado porque la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en la composición que es sometida a compactación por rodillo, es al menos de aproximadamente 5% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15% p/p o al menos aproximadamente 20% p/p.

57. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-56, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado tiene un tamaño de partícula medio de a lo más aproximadamente $150 \mu\text{m}$ tal como, por ejemplo, a lo más $110 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $100 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $90 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $80 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $70 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $60 \mu\text{m}$, a lo más aproximadamente $50 \mu\text{m}$, tal como, por ejemplo, aproximadamente $40 \mu\text{m}$.

58. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-57, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, empleado tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente $150 \mu\text{m}$ tal como, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente $110 \mu\text{m}$ o de aproximadamente 5 a aproximadamente $80 \mu\text{m}$.

59. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-58, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos.

60. Un proceso de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol.

61. Un proceso de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque el tamaño de partícula medio del sorbitol está en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente $50 \mu\text{m}$, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente $45 \mu\text{m}$.

62. Un proceso de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el alcohol de

6

azúcar es isomalta.

63 Un proceso de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque el tamaño de partícula medio de la isomalta está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm .

64. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-63, caracterizado porque la composición que es sometida a compactación por rodillo contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.

65. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-64, caracterizado porque la composición que es compactada por rodillo contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

66 Un proceso de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque la composición contiene de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p de sorbitol o isomalta o mezclas de los mismos.

67 Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-66, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado es desaglomerado antes de mezclarlo con el compuesto que contiene de calcio.

68. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-67, caracterizado porque comprende además un paso de mezclar a la composición que ha sido sometida a compactación por rodillo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o aditivos y/o una o más sustancias activas

69 Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-68, caracterizado además porque comprende un paso de conformar el material particulado obtenido en una forma de dosis sólida.

70. Un proceso de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la forma de dosis sólida es como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-47

71. Un proceso para preparar una tableta que comprende un compuesto que contiene calcio, caracterizado porque comprende:

- i) preparar un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 ó 48-70,
- ii) mezclar opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o un aditivo y/o una o más sustancias activas, y
- iii) comprimir el material en tabletas.

72. Un proceso de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque la compresión en el paso iii) es realizada a una fuerza de compresión que es ajustada con respecto al diámetro y la altura deseada de la tableta, de modo que la fuerza de compresión aplicada es a lo más de aproximadamente 80 kN tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 70 kN, a lo más aproximadamente 60 kN, a lo más aproximadamente 50 kN, a lo más aproximadamente 40 kN, a lo más aproximadamente 30 kN, a lo más aproximadamente 20

kN cuando las tabletas que tienen un diámetro de aproximadamente 16 mm y una altura resultante de a lo más aproximadamente 10 mm, tales como, aproximadamente 9 mm, aproximadamente 8 mm o aproximadamente 7 mm, son obtenidas.

73. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 71 ó 72, caracterizado porque es para la preparación de una tableta que comprende

- i) carbonato de calcio,
- ii) sorbitol y/o isomaltá,
- iii) una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

74. Un proceso de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado porque la tableta comprende

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% de carbonato de calcio,
- ii) de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% p/p de sorbitol y/o isomaltá,
- iii) de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1% p/p de una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que la cantidad total de los ingredientes corresponda a aproximadamente a 100% p/p.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL****(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2005/115342 A1****Oficina Internacional****(43) Fecha de Publicación Internacional:
8 Diciembre 2005 (08.12.2005)****PCT****(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: A61K 9/16, 9/20, 33/06****(74) Agente: ALBIHNS, A/S; H C Andersen Boulevard 49, DK-1553 Copenhagen, V (DK)****(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/DK2005/000338****(81) Estados Designados (salvo indicación contraria, para todo título de protección nacional disponible) AE, AG, AL, AM, \, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, Z, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, 3H, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, CR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, >L, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, A, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, ZM, ZW****(22) Fecha de Presentación Internacional: 24 Mayo 2005 (24 05 2005)****(25) Idioma de Presentación: Inglés****(26) Idioma de Publicación: Inglés****(30) Datos de Prioridad: PA 2004 00813 24 mayo 2004 (24 05 2004) DK****(84) Estados Designados (salvo indicación contraria, para título de protección regional disponible) Patente ARIPO (BW, GH, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, MR, NE, SN, TD, TG)****(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US) NYCOMED DANMARK APS [DK/DK], Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde (DK)****(72) Inventores: y****(75) Inventores/Solicitantes: (para US únicamente) MATHIESEN, Jacob [DK/DK], Rørholmegade 23, DK-9500 Hobro (DK) NIELSEN, Carsten Martini [DK/DK], Vandtårnsvej 20, DK-2860 Søborg (DK) OLSEN, Peder Mohr [DK/DK], Landevej 5, DK-4970 Kirke Hyllinge, (DK) BERTELSEN, Ponté, Egon [DK/DK], Gørdals, Parkvej 54, DK-2720 Vanløse (DK)****Publicada****Con reporte de búsqueda internacional***Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas de Guía sobre los Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta del PCT***54) Título: PARTICULADO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO QUE CONTIENE CALCIO Y UN ALCOHOL DE AZUCAR**

(57) Extracto: La presente invención se refiere a un material particulado y a una forma de dosis sólida, principalmente tabletas que comprenden un compuesto que contiene calcio regularmente conformado tal como una sal de calcio como una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa y un alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, sorbitol y/o isomaltita que tiene una microestructura como se pone en evidencia por SEM. La invención también se refiere a un proceso para la preparación de material particulado y la forma de dosis sólida. El proceso involucra la aglomeración del compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, por medio de compactación por rodillo. El material particulado obtiene compactación por rodillo es adecuado para el uso en el procesamiento adicional del material particulado, por ejemplo, en tabletas tales como tabletas masticables.

WO 2005/115342 A1

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No de Solicitud Internacional
PCT/DK2005/000338

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO RELACIONADO
CIP 7 A61K9/16 A61L9/20 A61K33/06
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o tanto la clasificación nacional como la CIP

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
CIP 7 A61K

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No
X	WO 98/52541 A (WARNER-LAMBERT COMPANY, EOGA, ANTHONY, B, J, VALIA, KIRTI, H) 26 Noviembre 1998 (1998-11-26) página 14 página 23 - página 24, ejemplos 28,30,33	1-75
X	WO 00/28973 A (NYCOMED PHARMA AS, PIENE, JAN, YNGVAR, SCHMIDT, DINA, DOGGER) 25 Mayo 2000 (2000-05-25) página 12, línea 32 - página 14, línea 18, ejemplos 1,2	1-75
X	US 2003/194440 A1 (LOFROTH OAN-ERIK ET AL) 16 Octubre 2003 (2003-10-16) ejemplo 5 -/-	1-75

☒ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C

☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados

"A"	documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	"T"	documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención
"E"	Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	"X"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
"L"	documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)	"Y"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o mas de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica
"O"	documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	"&"	Documento miembro de la familia de patentes
"P"	documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada		

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional
20 Julio 2005

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
28/07/2005

Nombre y domicilio postal de la ISA
Oficina Europea de Patentes, PB 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
Muller, S

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No Solicitud Internacional
PCT/K2005/000338

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)		
Categoría*	Cita del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la Reivindicación No
X	FR 2 717 387 A (HI PHARMTECH) 22 Septiembre 1995 (1995-09-22) página 3 - página 4, ejemplo 1	1-75
X	US 6 475 510 B1 (PALEPU NAGESWARA R ET AL) 5 Noviembre 2002 (2002-11-05) columna 3, línea 21 - línea 57 columna 12, ejemplo 6 reivindicaciones 1-4	1-75

2

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información de miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No
PCT/DK2005/000338

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9852541	A	26-11-1998	AU 7172698 A 11-12-1998
			US 5939091 A 17-08-1999
			WO 9852541 A1 26-11-1998
			ZA 9804229 A 19-11-1999
WO 0028973	A	25-05-2000	AU 6481999 A 05-06-2000
			CA 2349565 A1 25-05-2000
			CN 1326338 A ,C 12-12-2001
			EA 4951 B1 28-10-2004
			EE 200100260 A 16-12-2002
			EP 1128815 A1 05-09-2001
			WO 0028973 A1 25-05-2000
			JP 2002529496 T 10-09-2002
			NO 20012348 A 03-07-2001
			PL 348040 A1 06-05-2002
			TR 200101347 T2 21-08-2001
US 2003194440	A1	16-10-2003	AT 236619 T 15-04-2003
			AU 4578097 A 05-05-1998
			DE 69720778 D1 15-05-2003
			DE 69720778 T2 05-02-2004
			DK 948320 T3 04-08-2003
			EP 0948320 A1 13-10-1999
			ES 2197369 T3 01-01-2004
			JP 2001502671 T 27-02-2001
			PT 948320 T 29-08-2003
			WO 9815264 A1 16-04-1998
			SI 948320 T1 31-10-2003
			US 2004132814 A1 08-07-2004
FR 2717387	A	22-09-1995	FR 2717387 A1 22-09-1995
			AU 2076395 A 03-10-1995
			CA 2185690 A1 21-09-1995
			DE 69505361 D1 19-11-1998
			DE 69505361 T2 17-06-1999
			EP 0750493 A1 02-01-1997
			WO 9524890 A1 21-09-1995
			HK 1012553 A1 16-06-2000
			JP 9512788 T 22-12-1997
US 6475510	B1	05-11-2002	AU 1931999 A 12-07-1999
			BR 9813808 A 28-05-2002
			CA 2315088 A1 01-07-1999
			EP 1047407 A1 02-11-2000
			HU 0100469 A2 28-08-2001
			JP 2001526212 T 18-12-2001
			NO 20003150 A 11-08-2000
			NZ 505123 A 25-07-2003

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis 1 e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para

ALBIHNS A/S
H C Andersens Boulevard 49
DK-1553 Copenhagen_V
Dinamarca

Fecha de envío (día/mes/año) 13 Enero 2006 (13 01 2006)	
Referencia del solicitante o agente P11300_PC	NOTIFICACION IMPORTANTE
Solicitud Internacional No PCT/DK2005/000338	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 24 Mayo 2005 (24 05 2005)

1 Las siguientes indicaciones aparecen en el registro que se refiere a

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el mandatario ☐ el representante común

Nombre y Dirección NYCOMED DANMARK APS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Dinamarca	Estado de Nacionalidad DK	Estado de Residencia DK
	No de Teléfono No de Facsímil No de telempresora	

2 La Oficina Internacional notifica por la presente que se ha registrado el siguiente cambio que se refiere a

☒ la persona ☒ el nombre ☒ la dirección ☒ la nacionalidad ☒ la residencia

Nombre y Dirección NYCOMED PHARMA AS Drammensveien 852 NO-1385 Aster Noruega	Estado de Nacionalidad NO	Estado de Residencia NO
	No De Teléfono No de Facsímil No de Telempresora	

3 Observaciones Adicionales si es necesario

La Compañía en la Casilla 1 ha asignado todos los derechos a la compañía en la Casilla 2

4 Un copia de esta notificación ha sido señalada a

☒ La oficina receptora ☒ las oficinas concernientes designadas
☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las oficinas concernientes elegidas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otro

La Oficina Internacional del WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza No de Fax (41-22) 338 71 70	Funcionario Autorizado Fanny AGRATI Teléfono No (41-22) 338 9644
--	--

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis 1 e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para

ALBIHNS A/S
H C Andersens Boulevard 49
DK-1553 Copenhagen_V
Dinamarca

Fecha de envío (día/mes/año)
13 Enero 2006 (13 01 2006)

Referencia del solicitante o agente
P11300_PC

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No
PCT/DK2005/000338

Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)
24 Mayo 2005 (24 05 2005)

1 Las siguientes indicaciones aparecen en el registro que se refiere a

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el mandatario ☐ el representante común

Nombre y Dirección

BERTELSEN, Poul, Egon
Grøndals Parkvej 54
DK-2720 Vanløse
Dinamarca

Estado de Nacionalidad
DK

Estado de Residencia
DK

No de Teléfono

No de Facsímil

No de teleimpresora

2 La Oficina Internacional notifica por la presente que se ha registrado el siguiente cambio que se refiere a

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

BERTELSEN, Poul, Egon
Joensuuvvej 120
Himmelev
DK-4000 Roskilde
Dinamarca

Estado de Nacionalidad
DK

Estado de Residencia
DK

No de Teléfono

No de Facsímil

No de Teleimpresora

3 Observaciones Adicionales si es necesario

4 Un copia de esta notificación ha sido señalada a

☒ La oficina receptora ☒ las oficinas concernientes designadas
☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las oficinas concernientes elegidas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otro

La Oficina Internacional del WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

No de Fax (41-22) 338.71 70

Funcionario Autorizado

Fanny AGRATI

Teléfono No . (41-22) 338 9644

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis 1 e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para

ALBIHNS A/S
H C Andersens Boulevard 49
DK-1553 Copenhagen_V
Dinamarca

Fecha de envío (día/mes/año) 28 Julio 2006 (28 07 2005)	
Referencia del solicitante o agente P11300_PC	NOTIFICACION IMPORTANTE
Solicitud Internacional No PCT/DK2005/000338	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 24 Mayo 2005 (24 05 2005)

1 Las siguientes indicaciones aparecen en el registro que se refiere a

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el mandatario ☐ el representante común

Nombre y Dirección	Estado de Nacionalidad DK	Estado de Residencia DK
BERTELSEN, Poul Erik Grøndals Parkvej 54 DK-2720 Vanløse Dinamarca	No de Teléfono	
	No de Facsímil	
	No de telempresora	

2 La Oficina Internacional notifica por la presente que se ha registrado el siguiente cambio que se refiere a

☐ la persona ☒ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección	Estado de Nacionalidad NO	Estado de Residencia NO
BERTELSEN, Poul, Egon Grøndals Parkvej 54 DK-2720 Vanløse Dinamarca	No de Teléfono	
	No de Facsímil	
	No de Telempresora	

3 Observaciones Adicionales si es necesario

La Compañía en la Casilla 1 ha asignado todos los derechos a la compañía en la Casilla 2

4 Un copia de esta notificación ha sido señalada a

☒ La oficina receptora ☒ las oficinas concernientes designadas
☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las oficinas concernientes elegidas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otro

La Oficina Internacional del WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza No de Fax (41-22) 338 71 70	Funcionario Autorizado Fanny AGRATI Teléfono No (41-22) 338 9644
--	--



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT**

(21) No de solicitud (22) Fecha de solicitud. 22-12-2006 (30) SI (31) PA 2004 00813 (32) 24-05-2004 (33) DK	(51) Int Cl (71) Solicitante(s) NYCOMED PHARMA AS (72) Inventor(es) MATHIESEN Jacob NIELSEN Carsten Martini OLSEN Peder Mohr BERTELSEN Poul Egon (74) Agente JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO
(85) Fecha micro fase nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 24-05-2005 No de solicitud PCT/DK2005/000338	(87) Publicación internacional Fecha 08-12-2005 No. publicación WO2005/115342 A1
(54) Título PARTICULADO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO QUE CONTIENE CALCIO Y UN ALCOHOL DE AZUCAR	

Reivindicación(es):

1. Un material particulado que comprende una compactación de uno ó más compuestos que contienen calcio, regularmente conformados, como una sustancia activa y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura, caracterizado porque uno o más alcoholes de azúcar tiene un tamaño de partícula medio de a lo más aproximadamente 150 μm , tal como por ejemplo, a lo más aproximadamente 110 μm , a lo más aproximadamente 100 μm , a lo más aproximadamente 90 μm , a lo más aproximadamente 80 μm , a lo más aproximadamente 70 μm , a lo más aproximadamente 60 μm , a lo más aproximadamente 50 μm , a lo más aproximadamente 40 μm , a lo más aproximadamente 30 μm , a lo más aproximadamente 20 μm , ó aproximadamente 10 μm
2. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, cuando es comprimido con tabletas que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar, tiene una pendiente de correlación entre la resistencia a la trituración (medida en N) y la presión por compresión (medida en N) de 7×10^{-3} o más, tal como por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10×10^{-3} hasta aproximadamente 30×10^{-3}
3. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tiene propiedades de aglutinación
4. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque uno o más compuestos que contienen calcio están en la forma de cristales que contienen un área superficial específica por debajo de 15 m^2 tal como, por ejemplo, 13 m^2/h o menos, 1.1 m^2/h o menos, 0.9 m^2/h o menos, 0.7 m^2/h o menos.
5. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en el material particulado es al menos aproximadamente 5% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15% p/p o al menos aproximadamente 20% p/p
6. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,

✓

caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, empleado tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 μm , tal como por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 110 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 μm .

7 Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol o isomaltosa o mezclas de los mismos

8. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol

9. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el tamaño de partícula medio está en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 μm , tal como por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 μm ó de aproximadamente 30 a aproximadamente 45 μm

10 Un material particulado de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el alcohol de azúcar es isomaltosa.

11. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el tamaño de partícula medio está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm ó de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 μm .

12. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende un alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste de manitol, xilitol, maltitol, inositol, lactitol, y mezclas de los mismos.

13. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende una mezcla de sorbitol y xilitol.

14. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la proporción en peso entre el sorbitol y el xilitol está en un intervalo de aproximadamente 1.0.1 a aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1:1.

15 Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende una mezcla de isomaltosa y xilitol

16. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la proporción en peso entre la isomaltosa y el xilitol están en un intervalo de aproximadamente 1.0.1 a aproximadamente 1:1.5 tal como, por ejemplo, aproximadamente 1:1.

17. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto contiene calcio es una sal de calcio.

18 Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sal de calcio es carbonato de calcio.

19. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el carbonato de calcio tiene una forma y un tamaño de partícula medio correspondiente a aquel de Scoralite 1B o Merck 2064.

20 Un material particulado de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el carbonato de calcio es Scoralite 1B o Merck 2064

21. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el contenido del compuesto que contiene calcio en el material particulado está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p o al menos aproximadamente 75% p/p.
22. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque una foto SEM de material particulado – cuando es comprimido en una tableta – muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable está en estrecho contacto con las superficies de los cristales de uno o más compuestos que contienen calcio.
23. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables o una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas
24. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende además vitaminas o minerales tales como vitamina D o una vitamina K o magnesio.
25. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende uno o más segundos compuestos que contienen calcio, seleccionado del grupo que consiste de citrato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio incluyendo fosfato tricálcico, gluconato de calcio, bisglicino-calcio, citrato-maleato de calcio, hidroxapatita, incluyendo solvatos, y mezclas de los mismos
26. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque tiene una capacidad de flujo tal que – cuando las tabletas son preparadas a partir del material particulado opcionalmente mezclado con a lo más 10% p/p, tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 7.5% p/p o a lo más aproximadamente 5% p/p de un deslizante utilizando una máquina tableteadora que opera al menos a 300 tabletas por minuto – la aparición en masa de las tabletas obtenidas cumple los requerimientos dados en la Pharmacopea Europea.
27. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el tiempo de residencia durante la preparación de las tabletas es a lo más de 1 segundo
28. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.
29. Un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.
30. Un material particulado de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque contiene de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p

de sorbitol o isomaltita o mezclas de los mismos

31. Una forma de dosis sólida, caracterizada porque comprende un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 y opcionalmente uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables

32. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque es para la administración oral.

33. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 31 ó 32, caracterizada porque está en la forma de una dosis unitaria o una forma de dosis unitaria múltiple.

34. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque está en la forma de tabletas, cápsulas, sacos, esferas, pellas o similares.

35. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada porque está en la forma de tabletas.

36. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque las tabletas tienen una forma y dimensiones esencialmente como se muestra en la figura 24 de la presente.

37. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-36, caracterizada porque contiene de uno o más compuestos que contienen calcio, correspondiente a aproximadamente 250 hasta aproximadamente 1000 mg de calcio.

38. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-37, caracterizada porque la cantidad de uno o más compuestos que contienen calcio corresponde a aproximadamente 400 hasta aproximadamente 600 mg de calcio

39. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-38, caracterizada porque la concentración total de uno o más compuestos que contienen calcio en la forma de dosis que está en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 99% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o al menos aproximadamente 60% p/p, a al menos 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p.

40. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-39, caracterizada porque la concentración total del material particulado contenido en la forma de dosis es de aproximadamente 65% a aproximadamente 100% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 75% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 80% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% p/p.

41. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-40, caracterizada porque contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.

42. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-41, caracterizada porque contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

43. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-42, caracterizada porque una foto SEM de una superficie fracturada de la forma de la dosis sólida muestra que una superficie de una partícula deformada del alcohol de azúcar está en estrecho contacto con la superficie del cristal de uno o más compuestos que contienen calcio
44. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-43, caracterizada porque la resistencia a la trituración de las tabletas, cuando son almacenadas en cajas de petri abiertas a 25°C y 60% de humedad relativa, cambia a lo más 50%, tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 40%, a lo más aproximadamente 30%, a lo más aproximadamente 20%, a lo más aproximadamente 15%, a lo más aproximadamente 10% durante un periodo de tiempo que inicia 5 días después de la fabricación y corre durante el periodo de almacenamiento restante un mes, preferentemente 3 meses.
45. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-44, caracterizada porque está en la forma de una tableta masticable, chupable y/o tragable.
46. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque tiene un sabor aceptable con respecto a la dulzura, sabor y sensación de yeso, cuando es probada por un panel de prueba sensorial profesional/experto de al menos 6 personas.
47. Una forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-46, caracterizada porque comprende edulcorante seleccionado del grupo que consiste de dextrosa, fructosa, glicerina, glucosa, isomalt, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sucrosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, alitame, aspartame, acesulfam potásico, ácido ciclámico, sal de ciclamato (por ejemplo, ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), neohesperidina dihidrochalcona, taumatina, sacarina, sal de sacarina (por ejemplo, sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio) y mezclas de los mismos.
48. Un proceso para la preparación de un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, caracterizado porque comprende la compactación por rodillo de una composición que comprende un compuesto que contiene calcio de forma regular, y uno o más alcoholes de azúcar farmacéuticamente aceptables que tienen una microestructura.
49. Un proceso de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, cuando es comprimido con tabletas que contienen 100% p/p del alcohol de azúcar, tiene una pendiente de correlación entre la resistencia a la trituración (medida en N) y la presión por compresión (medida en N) de 7×10^{-3} o más, tal como por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10×10^{-3} hasta aproximadamente 30×10^{-3} .
50. Un proceso de conformidad con la reivindicación 48 ó 49, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable tiene propiedades aglutinantes
51. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-50, caracterizado porque uno o más compuestos que contienen calcio están en la forma de cristales que tienen una forma redondeada o cúbica.
52. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-51, caracterizado porque el compuesto que contiene calcio es una sal de calcio.
53. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-52, caracterizado porque la sal de calcio es carbonato de calcio.
54. Un proceso de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque el carbonato de calcio tiene una forma y un tamaño de partícula medio correspondiente a aquel de Scoralite 1B o Merck 2064

55 Un proceso de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque el carbonato de calcio es Scoralite 1B o Merck 2064.

56 Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-55, caracterizado porque la concentración del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable en la composición que es sometida a compactación por rodillo, es al menos de aproximadamente 5% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10% p/p, al menos aproximadamente 15% p/p o al menos aproximadamente 20% p/p.

57 Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-56, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado tiene un tamaño de partícula medio de a lo más aproximadamente 150 μm tal como, por ejemplo, a lo más 110 μm , a lo más aproximadamente 100 μm , a lo más aproximadamente 90 μm , a lo más aproximadamente 80 μm , a lo más aproximadamente 70 μm , a lo más aproximadamente 60 μm , a lo más aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, aproximadamente 40 μm .

58 Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-57, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, empleado tiene un tamaño de partícula medio en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 μm tal como, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 110 μm o de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 μm

59. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-58, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol o isomalta o mezclas de los mismos.

60 Un proceso de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el alcohol de azúcar es sorbitol.

61 Un proceso de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque el tamaño de partícula medio del sorbitol está en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 μm .

62. Un proceso de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el alcohol de azúcar es isomalta.

63 Un proceso de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque el tamaño de partícula medio de la isomalta está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 μm

64. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-63, caracterizado porque la composición que es sometida a compactación por rodillo contiene aproximadamente 60 a aproximadamente 95% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, con la condición de que la suma no exceda 100% p/p.

65. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-64, caracterizado porque la composición que es compactada por rodillo contiene de aproximadamente 60 a aproximadamente 94% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p de compuesto que contiene calcio, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% p/p del alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias activas, con la condición de que la suma de los ingredientes llegue al 100% p/p.

66. Un proceso de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque la composición contiene de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% p/p, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% p/p del compuesto que contiene calcio y de aproximadamente 15% a

aproximadamente 25% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25% p/p de sorbitol o isomalta o mezclas de los mismos.

67. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-66, caracterizado porque el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable empleado es desaglomerado antes de mezclarlo con el compuesto que contiene de calcio.

68. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-67, caracterizado porque comprende además un paso de mezclar a la composición que ha sido sometida a compactación por rodillo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o aditivos y/o una o más sustancias activas

69. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-68, caracterizado además porque comprende un paso de conformar el material particulado obtenido en una forma de dosis sólida.

70. Un proceso de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la forma de dosis sólida es como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-47.

71. Un proceso para preparar una tableta que comprende un compuesto que contiene calcio, caracterizado porque comprende.

- i) preparar un material particulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 ó 48-70,
- ii) mezclar opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o un aditivo y/o una o más sustancias activas, y
- iii) comprimir el material en tabletas.

72. Un proceso de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque la compresión en el paso iii) es realizada a una fuerza de compresión que es ajustada con respecto al diámetro y la altura deseada de la tableta, de modo que la fuerza de compresión aplicada es a lo más de aproximadamente 80 kN tal como, por ejemplo, a lo más aproximadamente 70 kN, a lo más aproximadamente 60 kN, a lo más aproximadamente 50 kN, a lo más aproximadamente 40 kN, a lo más aproximadamente 30 kN, a lo más aproximadamente 20 kN cuando las tabletas que tienen un diámetro de aproximadamente 16 mm y una altura resultante de a lo más aproximadamente 10 mm, tales como, aproximadamente 9 mm, aproximadamente 8 mm o aproximadamente 7 mm, son obtenidas.

73. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 71 ó 72, caracterizado porque es para la preparación de una tableta que comprende

- i) carbonato de calcio,
- ii) sorbitol y/o isomalta,
- iii) una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

74. Un proceso de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado porque la tableta comprende

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% de carbonato de calcio,
- ii) de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% p/p de sorbitol y/o isomalta,
- iii) de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1% p/p de una vitamina D, y
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que la cantidad total de los ingredientes corresponda a aproximadamente a 100% p/p



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ____ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No de solicitud (51) Clasificación Internacional		(22) Fecha de solicitud 22-12-2006		FIGURA CARACTERISTICA 6 X 6 cm
(71) Solicitante(s) NYCOMED PHARMA AS				
(72) Inventor(es) MATHIESEN Jacob; NIELSEN Carsten Martini; OLSEN Peder Mohr; BERTELSEN Poul Egon				
(74) Agente JESUS ABELARDO CARDENAS ALFARO				
(30) SI	(31) PA 2004 00013	(32) 24-05-2004	(33) DK	
(85) Fecha inicio fase nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solíc PCT Fecha de presentación de la solicitud 24-05-2005 No de solicitud PCT/DK2005/000338		(87) Publicación internacional Fecha 08-12-2005 No publicación WO 2005/115342 A1		
(54) Título PARTICULADO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO QUE CONTIENE CALCIO Y UN ALCOHOL DE AZUCAR				
(57) Resumen: La presente invención se refiere a un material particulado y a una forma de dosis sólida, principalmente tabletas que comprenden un compuesto que contiene calcio regularmente conformado tal como una sal de calcio como una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa y un alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, sorbitol y/o isomalt que tiene una microestructura como se pone en evidencia por SEM La invención también se refiere a un proceso para la preparación de material particulado y la forma de dosis sólida. El proceso involucra la aglomeración del compuesto que contiene calcio y el alcohol de azúcar farmacéuticamente aceptable, por medio de compactación por rodillo. El material particulado obtiene compactación por rodillo es adecuado para el uso en el procesamiento adicional del material particulado, por ejemplo, en tabletas tales como tabletas masticables				

Expediente No		No de Folio
06-128784		
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	✓
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

disket

188

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128784-00000-0000
Fec 2006-12-22 15:52:05 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/II
Eve 379 FASENACIONAL/II
Act 411 PRESENTACION
Folios 187



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

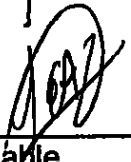
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

Dic 22 de 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador. 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C., Colombia

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115342 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/16, (74) Agent: ALBIHNS A/S, H.C. Andersens Boulevard 49, 9/20, 33/06 DK-1553 Copenhagen_V (DK).
- (21) International Application Number: PCT/DK2005/000338
- (22) International Filing Date: 24 May 2005 (24 05 2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: PA 2004 00813 24 May 2004 (24 05 2004) DK
- (71) Applicant (for all designated States except US): NY-COMED DANMARK APS [DK/DK], Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde (DK).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): MATHIESEN, Jacob [DK/DK], Rørholmegade 23, DK-9500 Hobro (DK) NIELSEN, Carsten Martini [DK/DK], Vandtarnsvej 20, DK-2860 Søborg (DK) OLSEN, Peder Mohr [DK/DK], Lindevej 5, DK-4970 Kirke Hyllinge (DK) BERTELSEN, Poul, Egon [DK/DK], Grøndals Parkvej 54, DK-2720 Vanløse (DK)
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: PARTICULATE COMPRISING A CALCIUM-CONTAINING COMPOUND AND A SUGAR ALCOHOL

(57) Abstract: The present invention relates to a particulate material and a solid dosage form notably tablets comprising a regularly shaped calcium-containing compound such as a calcium salt as a therapeutically and/or prophylactically active substance and a pharmaceutically acceptable sugar alcohol such as, e.g., sorbitol and/or isomalt that has a micro structure as evidenced by SEM. The invention also relates to a process for the preparation of the particulate material and solid dosage form. The process involves agglomeration of the calcium-containing compound and the pharmaceutically acceptable sugar alcohol by means of roller compaction. The particulate material obtained by roller compaction is suitable for use in the further processing of the particulate material into e.g.

190

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CARDENAS A JESUS ABELARDO

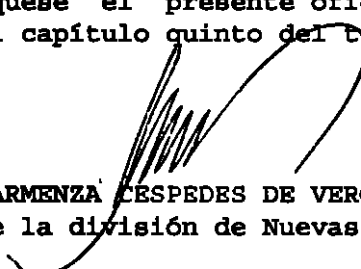
REFERENCIA	Radicación No.	06 128784
	Solicitud internacional	PCT/DK2005/000338
	Fecha inicio fase nacional	24/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1923

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 FEB. 2007,
adpa10