

5 **MÉTODO PARA LA PRODUCCION DE UN SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN FARMACÉUTICA**

La presente invención se refiere a un método para la producción de un sistema de administración farmacéutica, el uso de un carbonato de calcio reaccionado en superficie para mejorar la friabilidad de un sistema de administración farmacéutica, al
10 igual que para mejorar la capacidad de flujo de un sistema de administración farmacéutica, y un sistema de administración farmacéutica obtenido por el método.

Los sistemas de administración farmacéutica están diseñados para liberar agentes activos farmacéuticos al cuerpo humano o animal. Se han usado numerosos portadores en dichos sistemas, entre ellos, ceras, aceites, grasas, polímeros
15 solubles y similares. Otro enfoque proporciona la dispersión del agente activo farmacéutico a través de un material de matriz sólido, a través del cual dicho agente activo es liberado por difusión. Aun otro enfoque proporciona el encerrado del agente activo farmacéutico dentro de una cápsula que tiene paredes poliméricas a
20 través de las cuales puede pasar dicho agente activo por difusión.

Por ejemplo, Pawar *et al.* ("Gastroretentive dosage forms: A review with special emphasis on floating drug delivery systems" (Formas farmacéuticas
gastroretensoras: una reseña con especial énfasis en sistemas de suministro de fármacos de flotación). *Drug Delivery*. 2011 Feb; 18(2): 97–110) consideraron
25 sistemas de administración de fármacos de flotación (FDDS, conforme a sus siglas en inglés) como un enfoque fácil y lógico que considera aspectos técnicos y de formulación para el desarrollo de GRDDS (sistemas de administración de fármacos gastroretensores, conforme a sus siglas en inglés).

La Patente de los Estados Unidos Nro. 3.976.764 divulga un comprimido de
30 flotación instantánea, que tiene una esfera hueca a base de gelatina, recubierta con varias subcubiertas, donde un ingrediente terapéuticamente activo está contenido en una de las subcubiertas.

DE 35 27 852 A1 divulga una formulación farmacéutica con una densidad específica inferior a 1, donde se mezcla una sustancia que forma un gel en agua con
35 un agente farmacéuticamente activo y una grasa/aceite que es sólido a temperatura ambiente. La sustancia formadora de gel es un derivado de celulosa, dextrano o almidón.

EP 0 338 861 A2 se refiere a composiciones antiácidas con tiene de permanencia gástrica prolongado. El antiácido, tal como hidrotalcita o amalgato,
40 forma un núcleo sólido que está rodeado por una fase externa sólida que contiene

5 una sustancia hidrófoba, por ejemplo, un éster de glicerol con ácido palmítico o esteárico, polialqueno hidroxilado, y un emulsionante no iónico.

EP 0 717 988 A1 se refiere a un moldeado dilatado que es una estructura
expandida que tiene una sección transversal de tipo malla y una densidad aparente
de menos de 1, cuya estructura es predominantemente un compuesto polimérico
10 resistente al ácido, y que adicionalmente contiene por lo menos un agente soplador
auxiliar y una sustancia de fármaco. Debido a su estructura de tipo malla en sección
transversal, el moldeado dilatado de la invención tiene una multiplicidad de poros
internos microfinos que son continuos o discontinuos. Dicho compuesto polimérico
resistente al ácido se selecciona, por ejemplo, de hidroxipropimetilcelulosa acetato
15 succinato o ftalato.

US 4.451.260 se refiere a una estructura de múltiples capas que comprende un
ingrediente activo farmacéutico, donde el aire está atrapado en la estructura de
múltiples capas, de modo de favorecer la flotación.

US 4.814.179 se refiere a una composición terapéutica de liberación sostenida
20 de flotación. Los comprimidos de liberación sostenida no comprimidos comprenden
un agente de gelificación hidrocoloide, un aceite inerte terapéuticamente aceptable,
el agente terapéutico seleccionado y agua.

EP 2 719 376 A1 se refiere a formulaciones de fármacos gastrorretensoras y
sistemas de administración que usan carbonato de calcio funcionalizado y su método
25 de preparación.

En este sentido, el carbonato de calcio parece ser prometedor para la
preparación del sistema de administración farmacéutica, ya que exhibe una malla
altamente porosa con estructura de superficie de tipo lámina que fija partículas
fuertemente entre sí; ver EP 2 719 373 A1. Ofrece la posibilidad de formularlos como
30 gránulos, miniesferas, cápsulas, o de su compactación como comprimidos o
minicomprimidos.

Un nuevo tipo de carbonato de calcio reaccionado en superficie fue descrito
por primera vez en la FR 2787802 B1 en el año 1998; posteriormente, en WO
00/39222 A1 y US 2004/0020410 A1, y se basa en la reacción de carbonato de
35 calcio molido natural con CO₂ gaseoso y con uno o más suministradores de ion de
H₃O⁺ medio-fuerte a fuerte. El producto obtenido es un carbonato de calcio poroso
que tiene una estructura superficial especial, porosidad, y área de superficie
específica que proporciona una reducción en el peso del papel para un área de
superficie constante, sin la pérdida de propiedades físicas, cuando se usa como un
40 pigmento o relleno de cobertura para dicho papel.

5 En WO 2004/083316 A1, se describe una modificación conveniente adicional en la preparación de este carbonato de calcio reaccionado en superficie, donde se involucran silicato de aluminio, sílice sintética, silicato de calcio, silicatos y/o sal monovalente, y que son además útiles en aplicaciones de fabricación de papel. Además, WO 2005/121257 A2 se refiere a la adición de aditivos convenientes en la
10 producción de dicho carbonato de calcio reaccionado en superficie, donde se agregan uno o más compuestos de la fórmula R-X que, por ejemplo, se seleccionan de ácidos grasos, aminas grasas o alcoholes grasos. WO 2009/074492 A1 especialmente se refiere a la optimización del proceso conocido, en términos del carbonato de calcio precipitado, ya que resultó que debido a las condiciones
15 especiales en la precipitación del carbonato de calcio, el proceso útil para el carbonato de calcio molido natural no proporcionó los mismos buenos resultados para la reacción superficial de carbonato de calcio precipitado sintético. Siguiéron varias otras optimizaciones y modificaciones del proceso para la preparación de carbonato de calcio reaccionado en superficie, tales como aquellas descritas en EP
20 2 264 108 A1 (WO 2010/146530 A1) y EP 2 264 109 A1 (WO 2010/146531 A1), que involucraban el uso de ácidos débiles en la preparación de carbonato de calcio reaccionado en superficie.

WO 2014/001063 se refiere a una suspensión de relleno mineral acuosa de alto contenido de sólidos que mantiene sus propiedades mecánicas de una suspensión a
25 bajas temperaturas y en un entorno ácido.

Sin embargo, ninguno de los documentos anteriores menciona explícitamente métodos de compactación eficientes para la producción de sistemas de administración farmacéutica que comprenden carbonato de calcio reaccionado en superficie.

30 Por lo tanto, existe una continua necesidad de buscar sistemas de administración farmacéutica y métodos para su producción, que proporcionen un mejor rendimiento que los sistemas de administración farmacéutica existentes, y en especial, que permitan la producción de un sistema de administración farmacéutica que tenga mejorada friabilidad y/o capacidad de flujo en comparación con un
35 sistema de administración farmacéutica convencional que utiliza celulosa microcristalina en lugar de carbonato de calcio reaccionado en superficie. Asimismo, se desea proporcionar métodos para la producción de sistemas de administración farmacéutica que sean eficientes, y que permitan suficiente compactación del sistema.

40 En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar un método para la producción de un sistema de administración farmacéutica. Puede

5 observarse además otro objeto en la provisión de un método de compactación altamente eficiente para la producción de un sistema de administración farmacéutica. Un objeto adicional puede verse en la provisión de un método para la producción de un sistema de administración farmacéutica que tiene mejorada friabilidad y/o capacidad de flujo en comparación con un sistema de administración farmacéutica
10 convencional que utiliza celulosa microcristalina en lugar de carbonato de calcio reaccionado en superficie.

Uno o más de los problemas anteriores y otros problemas son resueltos por el objeto del asunto definido en esta solicitud, en las reivindicaciones independientes. Las formas de realización convenientes de la presente invención se definen en las
15 correspondientes subreivindicaciones.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un método para la producción de un sistema de administración farmacéutica. El método comprende las etapas de:

a) la provisión de carbonato de calcio reaccionado en superficie, que es un
20 producto de reacción de carbonato de calcio precipitado o molido natural con dióxido de carbono y uno o más ácidos en un medio acuoso, donde el dióxido de carbono se forma in situ mediante el tratamiento ácido y/o es suministrado desde una fuente externa;

b) la provisión de por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un
25 precursor de este farmacéuticamente inactivo;

c) la provisión de por lo menos un auxiliar de formulación;

d) la mezcla del carbonato de calcio reaccionado en superficie de la etapa a), el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo de la etapa b) y el por lo menos un auxiliar de
30 formulación de la etapa c); y

e) la compactación de la mezcla obtenida en la etapa d) por medio de una compactadora de rodillos a una presión de compactación en el rango de 400 a 2000 kPa (4 a 20 bar); y

f) la compactación de la mezcla compactada por rodillo obtenida en la etapa e)
35 para la obtención del sistema de administración farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un carbonato de calcio reaccionado en superficie para mejorar la friabilidad de un sistema de administración farmacéutica, donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio precipitado o molido
40 natural con dióxido de carbono y uno o más ácidos en un medio acuoso, donde el dióxido de carbono se forma in situ mediante el tratamiento ácido, y/o es

5 suministrado desde una fuente externa, donde el sistema de administración farmacéutica a) tiene una friabilidad de $\leq 1,10\%$, medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en comprimidos que se comprimen a 100 MPa; y/o b) satisface la Fórmula (II)

$$(FR_{RCPH}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,2 \quad (I)$$

donde:

10 (FR_{RCPH}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPH, donde la presión de compactación en la etapa e) es por lo menos 1500 kPa (15 bar);

(FR_{RCPI}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPI, donde la presión de compactación en
15 la etapa e) es menor que la presión de compactación usada para la obtención del sistema de administración farmacéutica RCPH.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un carbonato de calcio reaccionado en superficie para mejorar la capacidad de flujo de un sistema de administración farmacéutica, donde el
20 carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio precipitado o molido natural con dióxido de carbono y uno o más ácidos en un medio acuoso, donde el dióxido de carbono se forma in situ mediante el tratamiento ácido, y/o es suministrado desde una fuente externa, donde el sistema de administración farmacéutica satisface la Fórmula (II)

25 $(FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (II)$

donde:

(FL_{RCP}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del sistema de administración farmacéutica;

$(FL_{referencia})$ es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4
30 en un diámetro de abertura de 7 mm, del mismo sistema de administración farmacéutica, donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie es reemplazado por celulosa microcristalina.

De acuerdo con aun otro aspecto de la presente invención, el método para la
35 producción de un sistema de administración farmacéutica comprende las etapas de:

a) la provisión de carbonato de calcio reaccionado en superficie, que es un producto de reacción de carbonato de calcio precipitado o molido natural con dióxido de carbono y uno o más ácidos en un medio acuoso, donde el dióxido de carbono se forma in situ mediante el tratamiento ácido y/o es suministrado desde una fuente
40 externa;

5 b) la compactación del carbonato de calcio reaccionado en superficie de la etapa a) sin ningún aglutinante y/o auxiliar de procesamiento, por medio de la compactadora de rodillos y a una presión de compactación en el rango de 400 a 2000 kPa (4 a 20 bar), para la obtención de un material compactado por rodillo; y

10 c) opcionalmente, la conversión del material compactado por rodillo obtenido en la etapa b) para la obtención de un sistema de administración farmacéutica que comprende comprimidos, minicomprimidos, cápsulas, miniesferas o gránulos.

De acuerdo con otra forma de realización del método arriba mencionado, el material compactado por rodillo obtenido en la etapa b) es sometido a una etapa de molienda y una etapa de clasificación, donde el material compactado por rodillo tiene
15 un tamaño de grano de 180 μm a 710 μm luego de la clasificación. Dicha etapa de clasificación puede realizarse, por ejemplo, mediante el tamizado en tamices de diferentes mallas. Dichos tamaños de malla son, preferentemente, 710 μm , 500 μm , 355 μm , 250 μm y 180 μm .

De acuerdo con otra forma de realización del método arriba mencionado, el
20 material compactado por rodillo de la etapa b) es en forma de gránulos.

Aun otro aspecto de la presente invención comprende gránulos obtenidos por el método arriba mencionado, donde los gránulos son carbonato de calcio reaccionado en superficie compactado, sin aglutinante y/o auxiliares de
25 procesamiento, que tiene un tamaño de partícula de 180 μm a 710 μm , y donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie i) tiene un área de superficie BET de 20,0 m^2/g a 200,0 m^2/g , preferentemente, de 20,0 m^2/g a 180,0 m^2/g , más preferentemente, de 30,0 m^2/g a 160,0 m^2/g , aun más preferentemente, de 40,0 m^2/g a 150,0 m^2/g , y más preferentemente, de 50,0 m^2/g a 140,0 m^2/g , medida usando
30 nitrógeno y el método BET de acuerdo con ISO 9277; y/o ii) comprende partículas que tienen una mediana de diámetro de grano en volumen d_{50} de 2,0 a 50,0 μm , preferentemente, de 2,5 a 25,0 μm , más preferentemente, de 2,8 a 20,0 μm , aun más preferentemente, de 3,0 a 10,0 μm , y más preferentemente, de 4,0 a 8,0 μm ; y/o iii) tiene un volumen de poro específico de intrusión intrapartícula dentro del
35 rango de 0,15 a 1,35 cm^3/g , preferentemente de 0,30 a 1,30 cm^3/g , y más preferentemente, de 0,40 a 1,25 cm^3/g , calculado a partir de la medición de porosimetría de intrusión de mercurio como se describe en la sección experimental.

De acuerdo con aun otro aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema de administración farmacéutica, preferentemente, un comprimido,
40 minicomprimido, una cápsula o miniesfera, obtenido por el método.

5 De acuerdo con una forma de realización del presente método, el carbonato de calcio molido natural se selecciona de carbonato de calcio que contiene minerales seleccionados del grupo que comprende mármol, creta, dolomita, caliza y sus mezclas; o el carbonato de calcio precipitado se selecciona del grupo que comprende carbonatos de calcio precipitados que tienen formas cristalinas mineralógicas aragoníticas, vateríticas o calcíticas y sus mezclas.

De acuerdo con otra forma de realización del presente método, el carbonato de calcio reaccionado en superficie a) tiene un área de superficie BET de 20,0 m²/g a 200,0 m²/g, preferentemente, de 20,0 m²/g a 180,0 m²/g, más preferentemente, de 30,0 m²/g a 160,0 m²/g, aun más preferentemente, de 40,0 m²/g a 150,0 m²/g, y más preferentemente, de 50,0 m²/g a 140,0 m²/g, medida usando nitrógeno y el método BET de acuerdo con ISO 9277; y/o b) comprende partículas que tienen una mediana de diámetro de grano en volumen d_{50} de 2,0 a 50,0 μm, preferentemente, de 2,5 a 25,0 μm, más preferentemente, de 2,8 a 20,0 μm, aun más preferentemente, de 3,0 a 10,0 μm, y más preferentemente, de 4,0 a 8,0 μm; y/o c) tiene un volumen de poro específico de intrusión intrapartícula dentro del rango de 0,15 a 1,35 cm³/g, preferentemente, de 0,30 a 1,30 cm³/g, y más preferentemente, de 0,40 a 1,25 cm³/g, calculado a partir de una medición de porosimetría de intrusión de mercurio.

De acuerdo con aun otra forma de realización del presente método, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo se selecciona del grupo que comprende agente farmacéuticamente activo o precursor farmacéuticamente inactivo de origen sintético, origen semisintético, origen natural y sus combinaciones.

De acuerdo con una forma de realización del presente método, el por lo menos un auxiliar de formulación a) es por lo menos un lubricante de fase interna y/o lubricante de fase externa; y/o b) se proporciona en una cantidad total de alrededor de 0,1% en peso a alrededor de 10,0% en peso, preferentemente, de alrededor de 0,3% en peso a alrededor de 5,0% en peso, más preferentemente, de alrededor de 0,5% en peso a alrededor de 2,5% en peso, sobre la base del peso total del sistema de administración farmacéutica.

De acuerdo con otra forma de realización del presente método, la etapa de compactación de rodillo e) se lleva a cabo a una presión de compactación de rodillo en el rango de 400 a 1500 kPa (4 a 15 bar), más preferentemente, en el rango de 400 a 1000 kPa (4 a 10 bar) y más preferentemente, en el rango de 400 a 700 kPa (4 a 7 bar).

5 De acuerdo con aun otra forma de realización del presente método, la etapa de compactación f) es una etapa de peletización o compresión.

De acuerdo con una forma de realización del presente método, la mezcla compactada por rodillo obtenida en la etapa de compactación de rodillo e) se somete a una etapa de molienda antes de llevar a cabo la etapa de compactación f).

10 De acuerdo con otra forma de realización del presente método, la mezcla compactada por rodillo tiene un tamaño de grano de 180 a 710 μm , obtenido mediante el tamizado en tamices de diferentes mallas, preferentemente, con tamaños de malla de 180 μm , 250 μm , 355 μm , 500 μm y 710 μm .

De acuerdo con aun otra forma de realización del presente método, el sistema de administración farmacéutica a) tiene una friabilidad de $\leq 1,10\%$, medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en comprimidos que se comprimen a 100 MPa; y/o b) satisface la Fórmula (I)

$$(FR_{RCPH}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,2 \quad (I)$$

donde:

20 (FR_{RCPH}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPH, donde la presión de compactación en la etapa e) es por lo menos 1500 kPa (15 bar);

(FR_{RCPI}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPI, donde la presión de compactación en la etapa e) es menor que la presión de compactación usada para la obtención del sistema de administración farmacéutica RCPH.

De acuerdo con una forma de realización del presente método, el sistema de administración farmacéutica satisface la Fórmula (II)

$$(FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (II)$$

30 donde:

(FL_{RCP}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del sistema de administración farmacéutica;

$(FL_{referencia})$ es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del mismo sistema de administración farmacéutica, donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie es reemplazado por celulosa microcristalina.

De acuerdo con otra forma de realización del presente método, el sistema de administración farmacéutica es un comprimido, minicomprimido, una cápsula o miniesfera.

40 Debe entenderse que para el propósito de la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

5 Para el propósito de la presente invención, un “ácido” se define como ácido de Brønsted–Lowry, es decir, es un proveedor de ion H_3O^+ . Una “sal ácida” se define como un proveedor de ion H_3O^+ , por ejemplo, una sal que contiene hidrógeno, que es parcialmente neutralizado por un elemento electropositivo. Una “sal” se define como un compuesto iónico eléctricamente neutro formado a partir de aniones y
10 cationes. Una “sal parcialmente cristalina” se define como una sal que, en el análisis de XRD [difracción de rayos X, conforme a sus siglas en inglés], presenta un patrón de difracción esencialmente separado.

De acuerdo con la presente invención, pK_a , es el símbolo que representa la constante de disociación del ácido asociado con un hidrógeno ionizable dado en un
15 ácido dado, y es indicativo del grado natural de la disociación de este hidrógeno a partir de este ácido en el equilibrio en agua a una temperatura determinada. Tales valores de pK_a se pueden encontrar en libros de texto de referencia tales como Harris, D. C. "Quantitative Chemical Analysis: 3rd Edition", 1991, W. H. Freeman & Co. (EE.UU.), ISBN 0–7167–2170–8.

20 “Carbonato de calcio molido natural” (GCC, conforme a sus siglas en inglés), con el significado de la presente invención, es un carbonato de calcio obtenido de una fuente natural, tal como caliza, mármol, dolomita o creta, y procesado a través de un tratamiento en húmedo y/o en seco, tal como la molienda, el tamizado, y/o la fraccionación, por ejemplo, por un ciclón o un clasificador.

25 “Carbonato de calcio precipitado” (PCC, conforme a sus siglas en inglés), con el significado de la presente invención, es un material sintetizado, obtenido por la precipitación luego de la reacción de dióxido de carbono y cal en un entorno acuoso, húmedo o semiseco, o por la precipitación de una fuente de ion de carbonato y calcio en agua. El PCC puede presentarse en la forma cristalina vaterítica, calcítica o
30 aragonítica.

Para el propósito de la presente invención, un “carbonato de calcio reaccionado en superficie” es un material que comprende carbonato de calcio y una sal de calcio no carbonato, insoluble en agua, por lo menos parcialmente cristalina, preferentemente, que se extiende desde la superficie de por lo menos parte del
35 carbonato de calcio. Los iones de calcio que forman dicha sal de calcio no carbonato por lo menos parcialmente cristalina se originan en gran parte a partir del material inicial de carbonato de calcio, que además sirve para formar el núcleo del carbonato de calcio reaccionado en superficie. Dichas sales pueden incluir aniones de OH^- y/o agua cristalina.

40 En el sentido de la presente invención materiales “insolubles en agua” se definen como materiales que, cuando se mezclan con agua desionizada y se filtran

5 en un filtro que tiene un tamaño de poro de 0,2 μm a 20°C para recuperar el filtrado líquido, proporcionan menos o igual que 0,1 g de material sólido recuperado luego de la evaporación a 95 a 100°C de 100 g de dicho filtrado líquido. Los materiales "solubles en agua" se definen como materiales que conducen a la recuperación de más de 0,1 g de material sólido recuperado después de la evaporación a 95 a 100°C
10 de 100 g de dicho filtrado líquido.

A lo largo del presente documento, el "tamaño de partícula" de un carbonato de calcio y otros materiales se describe por su distribución de tamaños de partículas. El valor d_x representa el diámetro en relación con el cual x % en peso de las partículas tiene diámetros inferiores a d_x . Esto significa que el valor d_{20} es el tamaño de
15 partícula al cual 20% en peso de todas las partículas son más pequeñas, y el valor de d_{75} es el tamaño de partícula al cual 75% en peso de todas las partículas son más pequeñas. El valor d_{50} es, por lo tanto, el tamaño de partícula medio en peso, es decir, el 50% en peso de todos los granos son más grandes, y el 50% en peso restante de los granos, son más pequeños que este tamaño de partícula. Para el
20 propósito de la presente invención, se especifica el tamaño de partícula como la mediana de tamaño de partícula en peso d_{50} , a menos que se indique lo contrario. Para la determinación de la mediana del valor de d_{50} de tamaño de partícula en peso puede utilizarse un instrumento Sedigraph. Para el propósito de la presente invención, el "tamaño de partícula" de carbonato de calcio reaccionado en superficie
25 se describe como distribuciones de tamaño de partícula determinadas en volumen. Para determinar la distribución de tamaño de partícula determinada en volumen, por ejemplo, la mediana de diámetro de grano en volumen (d_{50}) o el tamaño de partícula de corte superior determinado en volumen (d_{98}) del carbonato de calcio reaccionado en superficie se puede utilizar un instrumento Malvern Mastersizer 2000. La
30 distribución de tamaño de partícula determinada en peso puede corresponder al tamaño de partícula determinado en volumen si la densidad de todas las partículas es igual.

Un "área de superficie específica (SSA, conforme a sus siglas en inglés)" de un carbonato de calcio, con el significado de la presente invención, se define como el
35 área de superficie del carbonato de calcio dividido por su masa. De acuerdo con esta solicitud, el área de superficie específica se mide por la adsorción de gas nitrógeno usando la isoterma BET (ISO 9277:2010), y se especifica en m^2/g .

Para el propósito de la presente invención, la "porosidad" o el "volumen de poro" se refiere al volumen de poro específico de intrusión intrapartícula. La
40 porosidad o el volumen de poro se mide usando un porosímetro de mercurio

5 Micromeritics Autopore IV 9500 que tiene una presión aplicada máxima de 414 MPa, equivalente a un diámetro de garganta Laplace de 0,004 μm .

Una “suspensión” o “suspensión acuosa”, con el significado de la presente invención, comprende sólidos insolubles y agua, y opcionalmente, otros aditivos, y habitualmente contiene grandes cantidades de sólidos, y por lo tanto, es más viscosa y puede ser de más alta densidad que el líquido a partir del cual se forma.

El término “compactación”, con el significado de la presente invención, significa la reducción de la porosidad y el incremento de la dureza del comprimido que se obtiene bajo presión.

Cuando se usa el término “que comprende” en la presente descripción y en las reivindicaciones, este no excluye otros elementos. Para los propósitos de la presente invención, el término “que consiste en” se considera una forma de realización preferida del término “que comprende”. Si, en lo que sigue, se define un grupo de manera de comprender por lo menos una cierta cantidad de formas de realización, debe entenderse además que esto describe un grupo que, preferentemente, consiste solo en estas formas de realización.

Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un sustantivo singular, por ejemplo, “un”, “una” o “el/la”, esto incluye el plural de dicho sustantivo, a menos que se establezca específicamente lo contrario.

Términos como “obtenible” o “definible” y “obtenido” o “definido” se usan de modo indistinto. Esto significa que, por ejemplo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, el término “obtenido” no tiene la intención de indicar que, por ejemplo, una forma de realización debe obtenerse, por ejemplo, por la secuencia de etapas luego del término “obtenido”, si bien dicha comprensión limitada siempre se incluye en los términos “obtenido” o “definido” como una forma de realización preferida.

De acuerdo con la presente invención, se ha hallado que el carbonato de calcio, que ha sido tratado en superficie en cierta manera, puede usarse como excipiente en sistemas de administración farmacéutica, y proporciona la posibilidad de la compactación eficiente de los sistemas de administración farmacéutica.

En lo que sigue, se hace referencia a otros detalles de la presente invención, y especialmente, las etapas mencionadas anteriormente del método para la producción de un sistema de administración farmacéutica.

De acuerdo con la etapa a) del presente método, se proporciona un carbonato de calcio reaccionado en superficie, que es un producto de reacción de carbonato de calcio precipitado o molido natural con dióxido de carbono y uno o más ácidos en un

5 medio acuoso, donde el dióxido de carbono se forma in situ mediante el tratamiento ácido y/o es suministrado desde una fuente externa.

El carbonato de calcio reaccionado en superficie usado de acuerdo con la presente invención es un producto de reacción de carbonato de calcio precipitado o molido natural con dióxido de carbono y por lo menos un ácido en un medio acuoso,
10 donde el dióxido de carbono se forma in situ mediante el tratamiento ácido y/o es suministrado desde una fuente externa.

La expresión “tratamiento ácido”, con el significado de la presente invención, se refiere a la reacción del carbonato de calcio precipitado o molido natural y el por lo menos un ácido en el medio acuoso. Por esta reacción, el dióxido de carbono puede
15 formarse in situ en el medio acuoso.

Se entiende que el carbonato de calcio molido natural (GCC) es una forma natural de carbonato de calcio, extraído de rocas sedimentarias tales como caliza o creta, o de rocas de mármol metamórficas. Se sabe que el carbonato de calcio existe principalmente como tres tipos de polimorfos cristalinos: calcita, aragonita y vaterita.
20 La calcita, el polimorfo cristalino más común, se considera la forma cristalina más estable del carbonato de calcio. Menos común es la aragonita, que tiene una estructura de cristal ortorrómbica de agujas agrupadas o separadas. La vaterita es el polimorfo menos común de carbonato de calcio, y es generalmente inestable. El carbonato de calcio natural es casi exclusivamente del polimorfo calcítico, que se
25 dice es trigonal–romboédrico y representa el más estable de los polimorfos de carbonato de calcio. El término “fuente” del carbonato de calcio, con el significado de la presente invención, se refiere al material mineral natural del cual se obtiene el carbonato de calcio. La fuente del carbonato de calcio puede comprender componentes adicionales naturales tales como carbonato de magnesio, silicato de
30 aluminio, etc.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el carbonato de calcio molido natural es seleccionado de carbonato de calcio que contiene minerales seleccionados del grupo que consiste en mármol, creta, dolomita, caliza y sus mezclas.

35 De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el GCC se obtiene por medio de la molienda en seco. De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, el GCC se obtiene por medio de la molienda en húmedo y, opcionalmente, el posterior secado.

En general, la etapa de la molienda puede llevarse a cabo con cualquier
40 aparato de molienda convencional, por ejemplo, en condiciones de modo tal que la trituración es consecuencia, principalmente, de los impactos con un cuerpo

5 secundario, es decir, en uno o más de los siguientes: un molino de bolas, un molino de varillas, un molino vibrador, una trituradoras de rodillos, un molino de impacto centrífugo, un molino de cuentas verticales, un molino de fricción, un molino de pasadores, un molino de martillos, un pulverizador, un desmenuzador, un desaterronador, una cortadora de cuchilla, u otro de dichos equipamientos conocidos
10 por el experto en la técnica. En el caso de que el material mineral que contiene carbonato de calcio comprenda un material mineral que contiene carbonato de calcio molido en húmedo, la etapa de molienda puede realizarse en condiciones de manera tal que tiene lugar la molienda autógena y/o mediante la molienda de bolas horizontales, y/u otros de dichos procesos conocidos por el experto en la técnica.
15 Debe observarse que pueden usarse los mismos métodos de molienda para la molienda en seco del material mineral que contiene carbonato de calcio. El material mineral que contiene carbonato de calcio molido procesado en húmedo así obtenido puede ser lavado y deshidratado por procesos bien conocidos, por ejemplo, mediante la floculación, la filtración o la evaporación forzada antes del secado. La
20 etapa subsiguiente de secado puede llevarse a cabo en una sola etapa, tal como el secado por pulverización, o en por lo menos dos etapas. Es común además que dicho material mineral pase por una etapa de beneficio (tal como una etapa de flotación, blanqueo o separación magnética), a fin de eliminar impurezas.

El “carbonato de calcio precipitado” (PCC), con el significado de la presente
25 invención, es un material sintetizado, generalmente obtenido por la precipitación luego de la reacción de dióxido de carbono y cal en un entorno acuoso, o mediante la precipitación de una fuente de ion de carbonato y calcio en agua, o mediante la precipitación de iones de calcio y carbonato, por ejemplo, CaCl_2 y Na_2CO_3 , fuera de solución. Otras maneras posibles de producir PCC son el proceso de cal soda, o el
30 proceso Solvay en el cual PCC es un subproducto de la producción de amoníaco. El carbonato de calcio precipitado se presenta en tres formas cristalinas primarias: calcita, aragonita y vaterita, y existen muchos polimorfos diferentes (hábitos cristalinos) para cada una de estas formas cristalinas. La calcita tiene una estructura trigonal, con hábitos cristalinos típicos tales como escalenoédrico (S-PCC),
35 romboédrico (R-PCC), hexagonal prismático, pinacoidal, coloidal (C-PCC), cúbico y prismático (P-PCC). La aragonita es una estructura ortorrómbica con hábitos cristalinos típicos de cristales prismáticos hexagonales dobles, al igual que un diverso surtido de cristales delgados alargados prismáticos, de hoja curvada, piramidales empinados, cristales de forma de cincel, árbol ramificado, y de forma de
40 lombriz o coral. La vaterita pertenece al sistema de cristales hexagonales. La

5 suspensión acuosa obtenida de PCC puede ser mecánicamente deshidratada y secada.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el carbonato de calcio precipitado se selecciona del grupo que consiste en carbonatos de calcio precipitados que tienen formas cristalinas mineralógicas aragoníticas, 10 vateríticas o calcíticas, y sus mezclas.

En una forma de realización preferida, el carbonato de calcio precipitado o molido natural es molido antes del tratamiento con el por lo menos un ácido y dióxido de carbono. La etapa de molienda puede llevarse a cabo con cualquier aparato de molienda convencional tal como un molino de molienda conocido por el experto en la 15 técnica.

En un proceso preferido, el carbonato de calcio precipitado o molido natural, o bien finamente dividido, tal como mediante la molienda, o no finalmente dividido, es suspendido en agua. Preferentemente, la suspensión tiene un contenido de carbonato de calcio precipitado o molido natural dentro del rango de 1% en peso a 20 80% en peso, más preferentemente, 3% en peso a 60% en peso, y aun más preferentemente, 5% en peso a 40% en peso, sobre la base del peso de la suspensión.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el carbonato de calcio precipitado o molido natural tiene una mediana de tamaño de 25 partícula en peso d_{50} de 0,1 a 50 μm , preferentemente, de 0,5 a 25 μm , más preferentemente, de 0,8 a 20 μm , aun más preferentemente, de 1,0 a 10 μm y más preferentemente, de 1,2 a 8 μm .

En una etapa siguiente, se agrega por lo menos un ácido a la suspensión acuosa que contiene el carbonato de calcio precipitado o molido natural. El por lo 30 menos un ácido puede ser cualquier ácido fuerte, ácido medio-fuerte o ácido débil, o sus mezclas, de modo de generar iones de H_3O^+ en las condiciones de preparación. De acuerdo con la presente invención, el por lo menos un ácido puede además ser una sal ácida, de modo de generar iones de H_3O^+ en las condiciones de preparación.

De acuerdo con una forma de realización, el por lo menos un ácido es un ácido 35 fuerte que tiene un valor pK_a de 0 o menos a 20°C. De acuerdo con otra forma de realización, el por lo menos un ácido es un ácido medio-fuerte que tiene un valor pK_a de 0 a 2,5 a 20°C. Si el valor pK_a a 20°C es 0 o menos, el ácido preferentemente se selecciona de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, o sus mezclas. Si el valor pK_a a 20°C es de 0 a 2,5, el ácido preferentemente se selecciona de H_2SO_3 , H_3PO_4 , ácido 40 oxálico o sus mezclas. De acuerdo con una forma de realización preferida, el al menos un ácido es H_3PO_4 . El por lo menos un ácido además puede ser una sal

5 ácida, por ejemplo, HSO_4^- o H_2PO_4^- , que es por lo menos parcialmente neutralizada por un correspondiente catión tal como Li^+ , Na^+ o K^+ , o HPO_4^{2-} , que es por lo menos parcialmente neutralizada por un correspondiente catión tal como Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} o Ca^{2+} . El por lo menos un ácido además puede ser una mezcla de uno o más ácidos y una o más sales ácidas.

10 De acuerdo con aun otra forma de realización, el por lo menos un ácido es un ácido débil que tiene un valor pK_a de más de 2,5 e inferior o igual a 7, cuando es medido a 20°C, asociado con la ionización del primer hidrógeno disponible, y que tiene un correspondiente anión formado con la pérdida de este primer hidrógeno disponible, que es capaz de formar sales de calcio solubles en agua. De acuerdo
15 con la forma de realización preferida, el ácido débil tiene un valor pK_a de 2,6 a 5 a 20°C, y más preferentemente, el ácido débil se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico y sus mezclas.

En el caso de usarse un ácido débil, luego de la adición de dicho ácido a la suspensión acuosa que contiene el carbonato de calcio precipitado o molido natural,
20 se agrega adicionalmente al menos una sal soluble en agua, que en el caso de una sal que contiene hidrógeno, tiene un pK_a de más de 7, cuando se mide a 20°C, que se asocia con la ionización del primer hidrógeno disponible, y cuyo anión de la sal es capaz de formar sales de calcio insolubles en agua. El catión de dicha sal soluble en agua se selecciona de modo preferente del grupo que consiste en potasio, sodio,
25 litio y mezclas de los mismos. En una forma de realización más preferida, dicho catión es sodio. Se debe notar que de acuerdo con la carga del anión, más de uno de dichos cationes pueden estar presentes para proporcionar un compuesto iónico eléctricamente neutro. El anión de dicha sal soluble en agua se selecciona de modo preferente del grupo que consiste en fosfato, fosfato dihidrógeno, monohidrógeno
30 fosfato, oxalato, silicato, mezclas de los mismos e hidratos de los mismos. En una forma de realización más preferida, dicho anión se selecciona del grupo que consiste en fosfato, dihidrógeno fosfato, monohidrógeno fosfato, mezclas de los mismos e hidratos de los mismos. En una forma de realización más preferida, dicho anión se selecciona del grupo que consiste en dihidrógeno fosfato, monohidrógeno fosfato,
35 mezclas de los mismos e hidratos de los mismos. La adición de la sal soluble en agua se puede realizar gota a gota o en un solo paso. En el caso de la adición gota a gota, esta adición se lleva a cabo de modo preferente dentro de un período de tiempo de 15 minutos. Es más preferido agregar dicha sal en un solo paso.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el al menos
40 un ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido acético, ácido

5 fórmico, y mezclas de los mismos. De modo preferente, el al menos un ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido oxálico, H_2PO_4^- , que al menos parcialmente se neutraliza por un catión correspondiente tal como Li^+ , Na^+ o K^+ , HPO_4^{2-} , que al menos parcialmente se neutraliza por un correspondiente catión tal como Li^+ , Na^+ ,
10 K^+ , Mg^{2+} o Ca^{2+} y mezclas de los mismos; el al menos un ácido se selecciona de modo más preferente del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido oxálico, o mezclas de los mismos, y de modo más preferente, al menos un ácido es ácido fosfórico.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, el por lo
15 menos un ácido es una mezcla de uno o más ácidos. Por ejemplo, el por lo menos un ácido es una mezcla de ácido fosfórico y ácido cítrico. Uno o más ácidos pueden ser agregados simultánea o sucesivamente.

El por lo menos un ácido puede agregarse a la suspensión como una solución concentrada o una solución más diluida. De acuerdo con una forma de realización, la
20 relación molar del por lo menos un ácido al carbonato de calcio precipitado o molido natural es de 0,01 a 0,6, preferentemente, de 0,05 a 0,55, y más preferentemente, de 0,1 a 0,5. Como una alternativa, es además posible agregar el por lo menos un ácido al agua antes de suspender el carbonato de calcio precipitado o molido natural.

25 En una etapa siguiente, el carbonato de calcio precipitado o molido natural es tratado con dióxido de carbono. El dióxido de carbono puede formularse in situ mediante el tratamiento ácido, y/o puede ser suministrado desde una fuente externa. Si se usa un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico para el tratamiento ácido del carbonato de calcio precipitado o molido natural, el dióxido de
30 carbono se forma automáticamente en una cantidad suficiente para lograr la concentración molar requerida. De manera alternativa o adicional, el dióxido de carbono puede suministrarse desde una fuente externa.

De acuerdo con una forma de realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio precipitado o molido
35 natural con dióxido de carbono y por lo menos un ácido, donde el dióxido de carbono se forma in situ como consecuencia del contacto del por lo menos un ácido con el carbonato de calcio precipitado o molido natural, y/o es suministrado desde una fuente externa.

El tratamiento ácido y el tratamiento con dióxido de carbono pueden llevarse a
40 cabo en forma simultánea, que es el caso cuando se usa un ácido fuerte o medio-fuerte. Además es posible llevar a cabo el tratamiento ácido en primer lugar, por

5 ejemplo, con un ácido medio–fuerte que tiene un pK_a en el rango de 0 a 2,5 a 20°C, donde el dióxido de carbono se forma in situ, y por lo tanto, el tratamiento con dióxido de carbono se llevará a cabo automáticamente en forma simultánea con el tratamiento ácido, seguido del tratamiento adicional con dióxido de carbono suministrado desde una fuente externa.

10 Preferentemente, la concentración de dióxido de carbono gaseoso en la suspensión es, en términos de volumen, de modo tal que la relación (volumen de suspensión):(volumen de CO_2 gaseoso) es de 1:0,05 a 1:20, aun más preferentemente, de 1:0,05 a 1:5.

15 En una forma de realización preferida, la etapa de tratamiento ácido y/o la etapa de tratamiento de dióxido de carbono se repiten por lo menos una vez, más preferentemente, varias veces.

A continuación del tratamiento ácido y el tratamiento de dióxido de carbono, el pH de la suspensión acuosa, medido a 20°C, alcanza naturalmente un valor de más de 6,0, preferentemente, mayor que 6,5, más preferentemente, mayor que 7,0, aun
20 más preferentemente, mayor que 7,5, de modo de preparar el carbonato de calcio precipitado o molido natural reaccionado en superficie como una suspensión acuosa que tiene un pH mayor que 6,0, preferentemente, mayor que 6,5, más preferentemente, mayor que 7,0, aun más preferentemente, mayor que 7,5. Si la suspensión acuosa se deja alcanzar el equilibrio, el pH es mayor que 7. Un pH
25 mayor que 6,0 puede ser ajustado sin la adición de una base, cuando la agitación de la suspensión acuosa se continúa durante un período de tiempo suficiente, preferentemente, 1 hora a 10 horas, más preferentemente, 1 a 5 horas.

Alternativamente, antes de alcanzar el equilibrio, que se produce a un pH mayor que 7, el pH de la suspensión acuosa puede incrementarse a un valor mayor
30 que 6 mediante la adición de una base posteriormente al tratamiento de dióxido de carbono. Puede usarse cualquier base convencional, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Detalles adicionales acerca de la preparación del carbonato de calcio reaccionado en superficie se divulgan en WO 00/39222, WO 2004/083316, WO
35 2005/121257, WO 2009/074492, EP 2 264 108, EP 2 264 109 y US 2004/0020410.

De manera similar, se obtiene el carbonato de calcio precipitado reaccionado en superficie. Como puede apreciarse en detalle a partir de la patente EP 2 070 991, el carbonato de calcio precipitado reaccionado en superficie se obtiene mediante el contacto del carbonato de calcio precipitado con iones de H_3O^+ y con aniones
40 solubilizados en un medio acuoso y capaces de formar sales de calcio insolubles en agua, en un medio acuoso para formar una suspensión de carbonato de calcio

5 precipitado reaccionado en superficie, donde dicho carbonato de calcio precipitado reaccionado en superficie comprende una sal de calcio insoluble, por lo menos parcialmente cristalina, de dicho anión formado sobre la superficie de por lo menos parte del carbonato de calcio precipitado.

10 Dichos iones de calcio solubilizados corresponden a un exceso de iones de calcio solubilizados en relación a los iones de calcio solubilizados naturalmente generados con la disolución de carbonato de calcio precipitado por iones de H_3O^+ , donde dichos iones de H_3O^+ se proporcionan solamente en la forma de un contraión para el anión, es decir, mediante la adición del anión en la forma de un ácido o una sal ácida no cálcica, y en ausencia de cualquier otro ion de calcio o fuente
15 generadora de ion de calcio.

Dicho exceso de iones de calcio solubilizados preferentemente se proporciona por medio de la adición de una sal de calcio ácida o neutra soluble, o mediante la adición de un ácido o una sal no cálcica ácida o neutra, que genera una sal de calcio ácida o neutra soluble *in situ*.

20 Dichos iones de H_3O^+ pueden proporcionarse mediante la adición de un ácido o una sal ácida de dicho anión, o la adición de un ácido o una sal ácida que sirve simultáneamente para proporcionar la totalidad o parte de dicho exceso de iones de calcio solubilizados.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el
25 carbonato de calcio reaccionado en superficie se obtiene por un proceso que comprende las etapas de:

a) la provisión de una suspensión de carbonato de calcio precipitado o molido natural,

b) la adición de por lo menos un ácido que tiene un valor pK_a de 0 o menos a
30 20°C o que tiene un valor pK_a de 0 a $2,5$ a 20°C , a la suspensión de la etapa a), y

c) el tratamiento de la suspensión de la etapa a) con dióxido de carbono antes, durante o después de la etapa b).

De acuerdo con una forma de realización, por lo menos un ácido que tiene un valor pK_a de 0 o menos a 20°C se agrega en la etapa b) a la suspensión de la etapa
35 a). De acuerdo con otra forma de realización, por lo menos un ácido que tiene un valor pK_a de 0 a $2,5$ a 20°C se agrega en la etapa b) a la su spensión de la etapa a).

El dióxido de carbono usado en la etapa c) puede formarse *in situ* mediante el tratamiento ácido de la etapa b), y/o puede ser suministrado desde una fuente externa.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el carbonato de calcio reaccionado en superficie se obtiene por un proceso que comprende las etapas de:

A) la provisión de a carbonato de calcio precipitado o molido natural,

B) la provisión de por lo menos un ácido soluble en agua,

C) la provisión de CO₂ gaseoso,

D) el contacto de dicho carbonato de calcio precipitado o molido natural de la etapa A) con el por lo menos un ácido de la etapa B) y con el CO₂ de la etapa C), caracterizado porque:

i) el por lo menos un ácido de la etapa B) tiene un pK_a mayor que 2,5 y menor o igual que 7 a 20°C, asociado con la ionización de su primer hidrógeno disponible, y un correspondiente anión se forma con la pérdida de este primer hidrógeno disponible capaz de formar una sal de calcio soluble en agua, y

ii) luego del contacto del por lo menos un ácido con carbonato de calcio precipitado o molido natural, se proporciona adicionalmente por lo menos una sal soluble en agua, que, en el caso de una sal que contiene hidrógeno, tiene un pK_a mayor que 7 a 20°C, que se asocia con la ionización del primer hidrógeno disponible, y cuyo anión de sal es capaz de formar sales de calcio insolubles en agua.

De acuerdo con una forma de realización de la preparación del carbonato de calcio precipitado o molido natural reaccionado en superficie, el carbonato de calcio precipitado o molido natural se hace reaccionar con el por lo menos un ácido y/o el dióxido de carbono en presencia de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en silicato, óxido de magnesio, ácido cítrico, sulfato de aluminio, nitrato de aluminio, cloruro de aluminio y sus mezclas. Estos componentes pueden agregarse a una suspensión acuosa que comprende el carbonato de calcio precipitado o molido natural antes de la adición del por lo menos un ácido y/o dióxido de carbono.

El carbonato de calcio natural o sintético reaccionado en superficie puede mantenerse en suspensión. Alternativamente, la suspensión acuosa descrita con anterioridad puede secarse.

El carbonato de calcio natural o precipitado reaccionado en superficie por ser usado en la presente invención preferentemente se proporciona en la forma de polvo desecado. La etapa subsiguiente de secado puede llevarse a cabo por cualquier método conocido por el experto en la técnica. Por ejemplo, el secado puede llevarse a cabo en una sola etapa, tal como el secado por pulverización, o en por lo menos dos etapas, por ejemplo, mediante la aplicación de una primera etapa de

5 calentamiento al carbonato de calcio reaccionado en superficie a fin de reducir el contenido de humedad asociado, y la aplicación de una segunda etapa de calentamiento al carbonato de calcio reaccionado en superficie, a fin de reducir el contenido de humedad remanente.

10 Se entiende que el término carbonato de calcio reaccionado en superficie “seco” es un carbonato de calcio reaccionado en superficie que tiene menos de 1,8% en peso de agua, en relación con el peso del carbonato de calcio reaccionado en superficie. El % de agua puede ser determinado mediante el calentamiento del carbonato de calcio reaccionado en superficie hasta 105°C en una cámara de secado, usando el método de acuerdo con ISO 787-2.

15 El carbonato de calcio precipitado o molido natural reaccionado en superficie por ser usado en la presente invención se proporciona en forma seca. El carbonato de calcio reaccionado en superficie se presenta preferentemente en la forma de polvo fino o polvo grueso, más preferentemente, en la forma de polvo grueso.

20 De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, el carbonato de calcio reaccionado en superficie comprende una sal de calcio insoluble, por lo menos parcialmente cristalina de un anión del por lo menos un ácido, que se forma sobre la superficie del carbonato de calcio precipitado o molido natural. De acuerdo con una forma de realización, la sal insoluble, por lo menos parcialmente cristalina de un anión del por lo menos un ácido cubre la superficie del
25 carbonato de calcio precipitado o molido natural por lo menos en forma parcial, preferentemente, en forma completa. De acuerdo con el por lo menos un ácido empleado, el anión puede ser sulfato, sulfito, fosfato, citrato, oxalato, acetato y/o formiato.

30 De acuerdo con una forma de realización preferida, el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural y por lo menos un ácido, preferentemente, ácido fosfórico. De acuerdo con otra forma de realización preferida, el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural y ácido fosfórico en combinación con ácido cítrico.

35 Adicionalmente, en una forma de realización preferida, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene un área de superficie BET de 20,0 m²/g a 200,0 m²/g, preferentemente, de 20,0 m²/g a 180,0 m²/g, más preferentemente, de 30,0 m²/g a 160,0 m²/g, aun más preferentemente, de 40,0 m²/g a 150,0 m²/g, y más preferentemente, de 50,0 m²/g a 140,0 m²/g, medida usando nitrógeno y el método
40 BET de acuerdo con ISO 9277 77.

5 De acuerdo con una forma de realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie comprende partículas que tienen una mediana de diámetro de grano en volumen d_{50} de 2,0 a 50,0 μm , preferentemente, de 2,5 a 25,0 μm , más preferentemente, de 2,8 a 20,0 μm , aun más preferentemente, de 3,0 a 10,0 μm , y más preferentemente, de 4,0 a 8,0 μm . Preferentemente, la mediana de diámetro de grano en volumen es medida con un sistema de difracción de láser Malvern Mastersizer 2000 Laser Diffraction System. El método y el instrumento son conocidos por el experto en la técnica, y se usan comúnmente para determinar el tamaño de granos de rellenos y pigmentos.

Adicional o alternativamente, el carbonato de calcio reaccionado en superficie
15 comprende partículas que tienen un tamaño de partícula de corte superior (d_{98}) inferior o igual a 40,0 μm . preferentemente, inferior o igual a 30,0 μm , más preferentemente, inferior o igual a 20,0 μm , aun más preferentemente, inferior o igual a 17,0 μm , más preferentemente, inferior o igual a 14,0 μm . Preferentemente, el carbonato de calcio reaccionado en superficie comprende partículas que tienen un
20 tamaño de partícula de corte superior (d_{98}) en el rango de 5,0 a 40 μm , preferentemente, de 6 a 30 μm , más preferentemente, de 7,0 a 20,0 μm , aun más preferentemente, de 8,0 a 17,0 μm , más preferentemente, de 11,0 a 14,0 μm .

Preferentemente, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene un volumen de poro específico de intrusión intrapartícula dentro del rango de 0,15 a
25 1,35 cm^3/g , preferentemente, de 0,30 a 1,30 cm^3/g , y más preferentemente, de 0,40 a 1,25 cm^3/g , calculado a partir de la medición de porosimetría de intrusión de mercurio como se describe en la sección experimental. El volumen de poro total observado en los datos de intrusión acumulativa puede separarse en dos regiones, donde los datos de intrusión de 214 μm a alrededor de 1 – 4 μm que muestran el
30 empaque grueso de la muestra entre cualquier estructura aglomerada contribuyen fuertemente. Debajo de estos diámetros se encuentra el empaque interpartícula fino de las partículas en sí mismas. Si además tienen poros intrapartícula, entonces esta región aparece bimodal. La suma de estas tres regiones proporciona el volumen de poro general total del polvo, si bien depende fuertemente de la compactación o el
35 asentamiento de la muestra original del polvo en el extremo de poro grueso de la distribución.

Tomando el primer derivado de la curva de intrusión acumulativa, se revelan las distribuciones de tamaño de poro sobre la base del diámetro de Laplace equivalente, que incluyen inevitablemente el escudo de poro. Las curvas
40 diferenciales muestran claramente la región de estructura de poro de aglomerado grueso, la región de poro de interpartícula y la región de poro intrapartícula si se

5 presenta. Conociendo el rango de diámetro de poro intrapartícula, es posible
sustraer el volumen de poro interaglomerado e interpartícula remanente, del volumen
de poro total a fin de suministrar el volumen de poro específico deseado de los poros
internos solos, como el volumen de poro específico por unidad de masa. El mismo
principio de sustracción, naturalmente, se aplica para aislar cualquiera de las otras
10 regiones de tamaño de poro de interés.

El diámetro de poro del carbonato de calcio reaccionado en superficie
preferentemente se encuentra en el rango de 4 a 500 nm, más preferentemente, en
un rango de entre 20 y 80 nm, especialmente, de 30 a 70 nm, por ejemplo, 50 nm,
determinado por la medición de porosimetría de mercurio.

15 De acuerdo con una forma de realización preferida, los poros intra- y/o
interpartícula del carbonato de calcio reaccionado en superficie son huecos, y por lo
tanto, el carbonato de calcio reaccionado en superficie está descargado. En otras
palabras, el carbonato de calcio reaccionado en superficie no se usa como un
agente portador.

20 Preferentemente, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene vacíos
interpartícula dentro del rango de 50% en vol (v/v) a 99% en vol (v/v),
preferentemente, de 70% en vol (v/v) a 98% en vol (v/v), especialmente, de 80% en
vol (v/v) a 95% en vol (v/v), calculado a partir de una medición de porosimetría de
mercurio como se describe en la sección experimental.

25 Adicional o alternativamente, el carbonato de calcio reaccionado en superficie
tiene vacíos de núcleo dentro del rango de 1% en vol (v/v) a 30% en vol (v/v),
preferentemente, de 5% en vol (v/v) a 20% en vol (v/v), especialmente, de 10% en
vol (v/v) a 15% en vol (v/v), calculado a partir de una medición de porosimetría de
mercurio como se describe en la sección experimental.

30 El carbonato de calcio reaccionado en superficie puede presentarse en la forma
de polvo fino o polvo grueso, y preferentemente, en la forma de polvo grueso.

De acuerdo con una forma de realización, el carbonato de calcio reaccionado
en superficie no contiene partículas de nanoescala, por ejemplo, partículas con por
lo menos una dimensión inferior a 200 nm. Una “partícula de nanoescala”, con el
significado de la presente invención, se refiere a partículas finas con por lo menos
una dimensión inferior a 200 nm. De acuerdo con una forma de realización de la
presente invención, el carbonato de calcio reaccionado en superficie no contiene
partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula sobre la base numeral d_{50}
de menos de 200 nm. Para la determinación del valor de la mediana de tamaño de
35 partícula sobre la base numeral d_{50} , puede usarse un instrumento Malvern Zetasizer
40

- 5 Nano ZS, empleando diseminación de luz dinámica a fin de determinar el diámetro Stokes hidrodinámico esférico equivalente.

De acuerdo con la etapa b) del presente método, se proporciona por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo.

- 10 La expresión “por lo menos un” agente farmacéuticamente activo o precursor de este farmacéuticamente inactivo significa que pueden proporcionarse uno o más agentes farmacéuticamente activos o precursores de estos farmacéuticamente inactivos, en la etapa de método b).

- De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, se proporciona solo un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo en la etapa de método b). De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, se proporciona una mezcla de dos o más agentes farmacéuticamente activos o sus precursores farmacéuticamente inactivos, en la etapa de método b). Por ejemplo, una mezcla de dos o tres agentes farmacéuticamente activos o precursores farmacéuticamente inactivos de estos se proporciona en la etapa de método b).

Preferentemente, se proporciona solo un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo en la etapa de método b).

- El por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo es preferentemente seleccionado del grupo que comprende agente farmacéuticamente activo o precursor farmacéuticamente inactivo de origen sintético, origen semisintético, origen natural y sus combinaciones.

- Por lo tanto, un agente farmacéuticamente activo se refiere a agentes farmacéuticamente activos que son de origen sintético, origen semisintético, origen natural y sus combinaciones. Adicionalmente, un precursor farmacéuticamente inactivo del agente farmacéuticamente activo se refiere a precursores farmacéuticamente inactivos que son de origen sintético, origen semisintético, origen natural y sus combinaciones, y será activado en una etapa posterior, hasta el respectivo agente farmacéuticamente activo.

- 35 La activación de dicho precursor farmacéuticamente inactivo es conocida por el experto en la técnica y se usa comúnmente, por ejemplo, en la activación en el estómago y/o en la vía gastrointestinal –tal como la activación ácida o la disociación trípica o quimiotrípica.

- Se encuentra dentro de la comprensión del experto en la técnica el hecho de que los métodos de activación mencionados son de mero carácter ilustrativo, y no tienen la intención de ser de carácter limitativo.

5 Debe observarse que el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede ser cualquiera de dichos compuestos conocidos por el experto en la técnica.

Los agentes farmacéuticamente activos, por lo tanto, incluyen cualquier compuesto que proporcione propiedades profilácticas y/o terapéuticas cuando se
10 administran a humanos y/o animales. Ejemplos incluyen, sin limitación, agentes farmacéuticos activos, agentes activos terapéuticos, agentes activos veterinarios, nutracéuticos y reguladores del crecimiento.

Por ejemplo, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo es un agente antisarro. Los agentes
15 antisarro útiles en esta invención incluyen fosfatos. Los fosfatos comprenden pirofosfatos, polifosfatos, polifosfonatos y sus mezclas. Los pirofosfatos se encuentran entre los fosfatos más conocidos para el uso en productos para el cuidado dental. Los iones de pirofosfato suministrados a los dientes derivan de sales de pirofosfato. Las sales de pirofosfato útiles en el presente sistema de
20 administración farmacéutica incluyen las sales de pirofosfato de metales dialcalinos, las sales de pirofosfato de metales tetraalcalinos, y sus mezclas. Se prefieren dihidrógeno pirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en sus formas no hidratadas, al igual que en las formas hidratadas. Los fosfatos anticálculos incluyen pirofosfatos de potasio y sodio;
25 tripolifosfato de sodio; difosfonatos, tales como etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato; 1-azacicloheptano-1,1-difosfonato; y alquil difosfonatos lineales; ácidos carboxílicos lineales y citrato de sodio y zinc.

Los agentes que pueden usarse en lugar de la sal de pirofosfato mencionada, o en combinación con esta, incluyen materiales tales como polímeros aniónicos
30 sintéticos que incluyen poliacrilatos y copolímeros de ácido o anhídrido maleico y metil vinil éter, por ejemplo, Gantrez, como se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.627.977, concedida a Gaffar et al., incorporada en esta solicitud por referencia en su totalidad, en términos de la descripción de dichos agentes, al igual que, por ejemplo, poliamino propano ácido sulfónico (AMPS), citrato
35 de zinc trihidrato, polifosfatos, por ejemplo, tripolifosfato y hexametafosfato, difosfonatos, por ejemplo, EHDP y AMP, polipéptidos, tales como ácidos poliaspártico y poliglutámico, y sus mezclas.

Pueden presentarse además agentes antimicrobianos en el sistema de administración farmacéutica de la presente invención, como agentes orales y/o
40 agentes activos sistémicos. Dichos agentes pueden incluir, sin limitación, 5-cloro-2-(2, 4-diclorofenoxi)-fenol, comúnmente referido como triclosano, clorhexidina,

5 alexidina, hexetidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, salicilamida, bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridio (CPC), cloruro de tetradecil piridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4- etil piridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol, y otros derivados de piperidino, preparaciones de niacina; agentes de zinc/ion estañoso; antibióticos tales como AUGMENTIN, amoxicilina, tetraciclina, doxicilina, minociclina, 10 y metronidazol; y análogos, derivados y sales de los agentes antimicrobianos arriba mencionados y sus mezclas.

Pueden presentarse, asimismo, agentes antiinflamatorios en el sistema de administración farmacéutica de la presente invención como agentes orales y/o agentes activos sistémicos. Dichos agentes pueden incluir, sin limitación, agentes 15 antiinflamatorios no esteroideos o AINE, tales como derivados de ácido propiónico; derivados de ácido acético; derivados de ácido fenámico; derivados de ácido bifenilcarboxílico; y oxicámicos. Todos estos AINE se describen por completo en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.985.459, concedida a Sunshine et al., incorporada por referencia en esta solicitud en su totalidad, en términos de la 20 descripción de dichos AINE. Ejemplos de AINE útiles incluyen ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, microprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico y sus mezclas.

25 Además son útiles los fármacos antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona y similares; inhibidores de COX-2 tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib o sus mezclas. Pueden usarse mezclas de cualquiera de los antiinflamatorios mencionados anteriormente.

Otros materiales que pueden usarse en el presente sistema de administración 30 farmacéutica incluyen productos comúnmente conocidos para la boca y la garganta. Estos productos incluyen, sin limitación, agentes para el aparato respiratorio superior tales como fenilefrina, difenhidramina, dextrometorfano, bromhexina y clorfeniramina; agentes gastrointestinales tales como famotidina, loperamida y simeticona; agentes antifúngicos tales como miconazol nitrato; antibióticos y analgésicos tales como 35 cetoprofeno y fluribuprofeno.

El por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo además puede seleccionarse de vitamina E, es decir, tocoferoles, vitamina C, es decir, ácido ascórbico y sus sales, piro sulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado; y conservantes que incluyen parabenos, 40 cloruro de benzalconio, clorbutanol, bencil alcohol, beta-feniletil alcohol, cloruro de cetilpiridino, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético,

- 5 ácido benzoico y ácido sórbico, y sus sales; y agentes quelantes tales como EDTA; y galatos, tales como propil galato.

El por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo además puede seleccionarse de vitaminas, tales como vitaminas B, C y E; minerales, tales como fluoruros, especialmente, fluoruro de sodio, monofluoro fosfato de sodio y fluoruro estañoso; agentes antiolores, tales como zinc y ciclodextrinas; propulsores, tales como 1,1, 2,2– tetrafluoretano (HFC–134a), opcionalmente licuado, y 1,1,1,2, 3,3, 3–heptafluororpropano (HFC–227), opcionalmente, licuado.

El por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo además puede seleccionarse de efedrina, magaldrato, pseudoefedrina, sildenafil, xilocaína, cloruro de benzalconio, cafeína, fenilefrina, amfepramona, orlistat, sibutramina, acetaminofeno, aspirina, amino acetato de aluminio, amino acetato de aluminio en combinación con óxido de magnesio, óxido hidrato de aluminio en combinación con óxido de magnesio, carbonato de calcio en combinación con hidróxido de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de dihidroxi aluminio sódico, óxido de magnesio, glitazonas, metformina, clorpromazina, dimenhidrinat, domperidona, meclozina, metoclopramida, odansetrón, prednisolona, prometazina, acrivastina, cetirizina, cinarizina, clemastina, ciclizina, desloratadina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, ebastina, fexofenadina, ibuprofeno, levolevoproricina, loratadina, meclozina, mizolastina, prometazina, miconazol, vitamina B12, ácido fólico, compuestos ferrosos, vitamina C, clorhexidina diacetato, fluoruro, decapeptido KSL, fluoruro de aluminio, calcio aminoquelado, fluoruro de amonio, fluorsilicato de amonio, monofluorofosfato de amonio, fluoruro de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, monofluorofosfato de calcio, carbonato de calcio, carbamida, cloruro de cetil piridino, clorhexidina, clorhexidina digluconato, cloruro de clorhexidina, clorhexidina diacetato, CPP caseína fosfo péptido, hexetadina, fluoruro de octadecenil amonio, fluorsilicato de potasio, cloruro de potasio, monofluorofosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, fluoruro de sodio, fluorsilicato de sodio, monofluorofosfato de sodio, tripolifosfato de sodio, fluoruro estañoso, dihidrofluoruro de estearil trihidroxietil propilendiamina, cloruro de estroncio, pirofosfato tetrapotásico, pirofosfato tetrasódico, ortofosfato tripotásico, ortofosfato trisódico, ácido algínico, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, sildenafil, tadalafil, vardenafil, yohimbina, cimetidina, nizatidina, ranitidina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, acetilcisteína, bromhexina, codeína, dextrometorfano, difenhidramina, noscipina, fenilpropanolamina, vitamina D, simvastatina, bisacodil, lactitol, lactulosa, óxido de

5 magnesio, picosulfato de sodio, senósidos, benzocaína, lidocaína, tetracaína, almotriptano, eletriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano, zolmitriptano, calcio, cromo, cobre, yodo, hierro, magnesio, manganeso, molibdeno, fósforo, selenio, zinc, cloramina, peróxido de hidrógeno, metronidazol, triamcinolon acetona, cloruro de bencetonio, cloruro de cetil piridio, clorhexidina, fluoruro, 10 lidocaína, amfotericina, miconazol, nistatina, aceite de pescado, ginkgo biloba, ginseng, jengibre, *purple coneflower*, *saw palmetto*, cetirizina, levocetirizina, loratadina, diclofenac, flurbiprofeno, acrivastina pseudoefedrina, loratadina pseudoefedrina, glucosamina, ácido hialurónico, decapeptido KSL-W, decapeptido KSL, resveratrol, misoprostol, bupropiona, ondansetrona HCl, esomeprazol, 15 lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, bacterias y similares; loperamida, simeticona, ácido acetilsalicílico y otros, sucralfato, vitamina A, vitamina B1, vitamina B12, vitamina B2, vitamina B6, biotina, vitamina C, vitamina D, vitamina E, ácido fólico, vitamina K, niacina, Q10, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, terbinafina, alopurinol, probenecid, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, ácido 20 nicotínico, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, pilocarpina, naproxeno, alendronato, etidronato, raloxifeno, risedronato, benzodiazepinas, disulfiram, naltrexona, buprenorfina, codeína, dextropropoxifeno, fentanil, hidromorfona, cetobemidona, cetoprofeno, metadona, morfina, naproxeno, nicomorfina, oxicodona, petidina, tramadol, amoxicilina, ampicilina, azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, 25 doxiciclina, eritromicina, ácido fusídico, limeciclina, metronidazol, moxifloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, fenoximetilpenicilina, rifamicinas, roxitromicina, sulfametizol, tetraciclina, trimetoprim, vancomicina, acarbosa, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, insulina, repaglinida, tolbutamida, oseltamivir, aciclovir, famciclovir, penciclovir, valganciclovir, amlopidina, diltiazem, felodipina, 30 nifedipina, verapamil, finasterida, minoxidil, cocaína, bufrenorfina, clonidina, metadona, naltrexona, antagonistas de calcio, clonidina, ergotamina, β -bloqueantes, aceclofenac, celecoxib, dexipirofeno, etodolac, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, lornoxicam, meloxicam, nabumetona, oiroxicam, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, ácido tiaprofénico, ácido tolfenámico, aripiprazol, clorpromazina, clorprotixeno, 35 clozapina, flupentixol, flufenazina, haloperidol, carbonato de litio, citrato de litio, melperona, penfluridol, periciazina, perfenazina, pimozida, pipamperona, proclorperazina, risperidona, tioridizina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, opio, benzodiazepinas, hidroxina, meprobamato, fenotiazina, aluminio aminoacetato, esomeprazol, famotidina, óxido de magnesio, nizatida, omeprazol, 40 pantoprazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, amfetamina,

5 atenolol, bisoprolol fumarato, metoprolol, metropolol, pindolol, propranolol, auranofina y bendazac.

Otros ejemplos de por lo menos un agente farmacéuticamente activo o su precursor farmacéuticamente inactivo útiles incluyen ingredientes activos seleccionados de los grupos terapéuticos que comprenden: analgésicos, anestésicos, antipiréticos, antialérgicos, antiarrítmicos, supresores del apetito, antifúngicos, antiinflamatorios, broncodilatadores, fármacos cardiovasculares, dilata-
 10 dores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, antiinfecciosos, psicotrópicos, agentes antimaníacos, estimulantes, antihistamínicos, laxantes, descongestivos, sedantes gastrointestinales, agentes para la disfunción sexual, desinfectantes, antidiarreicos, agentes antianginosos, vasodilatadores, agentes antihipertensivos, vasoconstrictores, agentes para el tratamiento de la migraña, antibióticos, tranquilizantes, agentes antipsicóticos, agentes antitumorales, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, hipnóticos, sedantes, antieméticos, agentes contra las náuseas, anticonvulsivos, agentes neuromusculares, agentes
 15 hiper- e hipoglucémicos, agentes tiroideos y antitiroideos, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, agentes contra la obesidad, anorexígenos, espasmolíticos, agentes anabólicos, agentes eritropoyéticos, agentes antiasmáticos, expectorantes, supresores de la tos, mucolíticos, agentes antiuricémicos, vehículos dentales, refrescantes del aliento, antiácidos, antidiuréticos, agentes antiflatulentos, beta-bloqueantes, blanqueadores dentales, enzimas, coenzimas, proteínas, reforzadores energéticos, fibras, probióticos, prebióticos, agentes antimicrobianos, AINE, antitusivos, descongestivos, antihistamínicos, expectorantes, antidiarreicos, antagonistas de hidrógeno, inhibidores de la bomba protónica, depresivos del SNC no selectivos generales, estimulantes del SNC no selectivos generales, fármacos
 20 modificadores de la función del SNC selectivos, agentes antiparkinsonianos, agentes narcóticos-analgésicos, analgésicos-antipiréticos, fármacos psicofarmacológicos y agentes para la disfunción sexual.

Ejemplos de por lo menos un agente farmacéuticamente activo o su precursor farmacéuticamente inactivo útiles pueden incluir: caseína glico-macro-péptido (CGMP), Triclosano, cloruro de cetil piridinio, bromuro de domifeno, sales de amonio cuaternario, componentes de zinc, sanguinarina, fluoruros, Alexidina, octonidina, EDTA, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, diflunisal, fenoprofeno cálcico, naproxeno, tolmetina sódica, indometacina, benzonatato, caramifeno edisilato, mentol, bromhidrato de dextrometorfano, clorhidrato de teobromina, clorhidrato de clofendianol, clorhidrato de pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina sulfato, bromfeniramina maleato,
 35
 40

5 clorfeniramina– maleato, carbinoxamina maleato, clemastina fumarato, dexclorfeniramina maleato, defenhidramina clorhidrato, difenpiralida clorhidrato, azatadina maleato, difenhidramina citrato, doxilamina succinato, prometazina clorhidrato, pirilamina maleato, tripelenamina citrato, triprolidina clorhidrato, acrivastina, loratadina, bromfeniramina, dexbromfeniamina, guaifenesina, ipecac,
 10 yoduro de potasio, terpinina hidrato, loperamida, famotidina, ranitidina, omeprazol, lansoprazol, alcoholes alifáticos, barbituratos, cafeína, estricnina, picrotoxina, pentientetrazol, fenihidantoína, fenobarbital, primidona, carbamazapina, etoxsuximida, metsuximida, fensuximida, trimetadiona, diazepam, benzodiazepinas, fenacemida, feneturida, acetazolamida, sultiam, bromuro, levodopa, amantadina,
 15 morfina, heroína, hidromorfona, metopona, oximorfona, levofanol, codeína, hidrocodona, xicodona, nalorfina, naloxona, naltrexona, salicilatos, fenilbutazona, indometacina, fenacetina, clorpromazina, metotrimeprazina, haloperidol, clozapina, reserpina, imipramina, tranilcipromina, fenelzina, litio, sildenafil citrato, tadalafil y vardenafil CL.

20 Ejemplos de por lo menos un agente farmacéuticamente activo o su precursor farmacéuticamente inactivo pueden incluir ingredientes activos seleccionados de los grupos de inhibidores de la ECA (enzima conversora de la angiotensina), fármacos contra la angina, antiarrítmicos, antiasmáticos, anticolesterolémicos, analgésicos, anestésicos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, preparaciones
 25 antidiarreicas, antídotos, antihistamínicos, fármacos antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antilipídicos, antimaníacos, agentes contra las náuseas, agentes contra accidentes cerebrovasculares, preparaciones antitiroideas, fármacos antitumorales, agentes antivirales, fármacos contra el acné, alcaloides, preparaciones de aminoácidos, antitusivos, fármacos antiuricémicos, fármacos
 30 antivirales, preparaciones anabólicas, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, modificadores de la respuesta biológica, modificadores sanguíneos, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de colinesterasa,
 35 anticonceptivos, descongestivos, suplementos dietarios, agonistas del receptor de dopamina, agentes para el abordaje de la endometriosis, enzimas, terapias para la disfunción eréctil, tales como sildenafil citrato, que es actualmente comercializado como Viagra™, agentes para la fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios homeopáticos, hormonas, agentes para el abordaje de la hipercalcemia e
 40 hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones contra la migraña, tratamientos del mareo por movimiento, relajantes musculares, agentes

5 para el abordaje de la obesidad, preparaciones para la osteoporosis, oxióticos,
parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, agentes
psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, auxiliares para dejar de fumar,
tales como bromocriptina, simpatolíticos, preparaciones contra los temblores,
agentes para el aparato urinario, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas de
10 intercambio iónico, antipiréticos, supresores del apetito, expectorantes, ansiolíticos,
agentes antiulcerosos, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios,
dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes,
fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, tratamientos contra la migraña,
antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, anticoagulantes,
15 fármacos antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, agentes contra las náuseas,
anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiper e hipoglucémicos,
preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes
uterinos, agentes contra la obesidad, fármacos eritropoyéticos, fármacos
antiasmáticos, supresores de la tos, mucolíticos, fármacos modificadores genéticos y
20 del ADN, y sus combinaciones.

Ejemplos de por lo menos un agente farmacéuticamente activo o su precursor
farmacéuticamente inactivo útiles, contemplados para el uso en el presente sistema
de administración farmacéutica pueden incluir antiácidos, antagonistas de H₂ y
analgésicos. Por ejemplo, las dosificaciones de antiácidos pueden prepararse
25 usando los ingredientes carbonato de calcio solo o en combinación con hidróxido de
magnesio y/o hidróxido de aluminio. Aun más, los antiácidos pueden ser usados en
combinación con antagonistas de H₂.

Los analgésicos incluyen opiáceos y derivados del opio, tales como
Oxycontin™, ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno y sus combinaciones, que pueden
30 opcionalmente incluir cafeína.

Otros por lo menos un agente farmacéuticamente activo o su precursor
farmacéuticamente inactivo útiles para el uso en las formas de realización pueden
incluir antidiarreicos tales como Immodium™ AD, antihistamínicos, antitusivos,
descongestivos, vitaminas y refrescantes del aliento. Además se contemplan para el
35 uso en esta invención ansiolíticos tales como Xanax™; antipsicóticos tales como
Clozaril™ y Haldol™; antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno,
naproxeno sódico, Voltaren™ y Lodine™, antihistamínicos tales como Claritin™,
Hismanal™, Relafen™ y Tavist™; antieméticos tales como Kytril™ y Cesamet™;
broncodilatadores tales como Bentolin™, Proventil™; antidepresivos tales como
40 Prozac™, Zoloft™ y Paxil™; agentes contra la migraña tales como Imigra™,
inhibidores de la ECA tales como Vasotec™, Capoten™ y Zestril™; agentes contra

5 la enfermedad de Alzheimer tales como Nicergoline™; y antagonistas de CaH tales como Procardia™, Adalat™ y Calan™.

Los antagonistas de H2 conocidos contemplados para el uso en la presente invención incluyen cimetidina, ranitidina clorhidrato, famotidina, nizatideno, ebrotidina, mifentidina, roxatidina, pisatidina y aceroxatidina.

10 Los ingredientes activos antiácidos pueden incluir, sin limitación, los siguientes: hidróxido de aluminio, aminoacetato de dihidroxi aluminio, ácido aminoacético, fosfato de aluminio, dihidroxialuminio carbonato sódico, bicarbonato, bismuto aluminato, bismuto carbonato, bismuto subcarbonato, bismuto subgalato, bismuto subnitrato, bismuto subsilisilato, fosfato de calcio, ion de citrato (ácido o sal), ácido

15 amino acético, aluminato sulfato de magnesio hidrato, magaldrato, aluminosilicato de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, sólidos de leche, fosfato de calcio mono o dibásico de aluminio, fosfato tricálcico, bicarbonato de potasio, tartrato de sodio, bicarbonato de sodio, aluminosilicatos de magnesio, ácidos tartáricos y

20 sales. Pueden usarse además una diversidad de suplementos nutricionales como el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo que incluye prácticamente cualquier vitamina o mineral. Por ejemplo, pueden usarse vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B6, vitamina B12, tiamina, riboflavina, biotina, ácido fólico, niacina, ácido

25 pantoténico, sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo, azufre, cloro, hierro, cobre, yodo, zinc, selenio, manganeso, colina, cromo, molibdeno, flúor, cobalto y sus combinaciones. Ejemplos de suplementos nutricionales que pueden emplearse como ingredientes activos se exponen en las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nros. 2003/0157213 AI, 2003/0206993 y 2003/0099741 AI,

30 incorporadas en la presente solicitud en su totalidad por referencia, para todos los propósitos. Pueden usarse, asimismo, diversas hierbas como el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo, tales como aquellas con diversas propiedades medicinales o de suplementos dietarios. Las hierbas son generalmente plantas aromáticas o partes de plantas y/o

35 sus extractos, que pueden usarse medicinalmente o con propósitos de saborización. Las hierbas adecuadas pueden usarse en forma individual o en diversas mezclas. Las hierbas comúnmente utilizadas incluyen Echinacea, Goldenseal, Calendula, Rosemary, tomillo, Kava Kava, Aloe, sanguinaria, extracto de semilla de pomelo, cimífuga, Ginseng, Guaraná, arándano rojo, Ginko Biloba, hierba de San Juan,

40 aceite de hierba del vino, corteza de Yohimbe, té verde, Ma Huang, Maca, Bilberry, Luteína, y sus combinaciones.

5 En algunas formas de realización, los minerales pueden incluir, sin limitación, sodio, magnesio, cromo, yodo, hierro, manganeso, cobre, fluoruro, potasio, fósforo, molibdeno, selenio, zinc, y sus combinaciones.

 En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo pueden
10 incluir, sin limitación, L- carnitina, colina, coenzima Q10, ácido alfa-lipoico, ácidos grasos omega-3, pepsina, fitasa, tripsina, lipasas, proteasas, celulasas, y sus combinaciones.

 El por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede además incluir ácido ascórbico, ácido cítrico,
15 aceite de romero, vitamina A, vitamina E, vitamina E fosfato, tocoferoles, di-alfa-tocoferil fosfato, tocotrienoles, ácido alfa lipoico, ácido dihidrolipoico, xantófilas, beta criptoxantina, licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, beta-caroteno, carotenos, carotenoides mixtos, polifenoles, flavonoides, y sus combinaciones.

 En algunas formas de realización, el por lo menos un agente
20 farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de fitoquímicos tales como carotenoides, clorofila, clorofilina, fibra, flavanoides, antocianinas, cianidina, delfinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina, flavanoides, catequina, epicatequina, epigallocatequina, epigallocatequingalato, teaflavinas, tearubiginas, proantocianinas, flavonoles,
25 quercetina, kaempferol, miricetina, isorhamnetina, flavononas hesperetina, naringenina, eriodictiol, tangeretina, flavonas, apigenina, luteolina, lignanos, fitoestrógenos, resveratrol, isoflavonas, daidzeína, genisteína, gliciteína, isoflavonas de soja, y sus combinaciones.

 En algunas formas de realización, el por lo menos un agente
30 farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo pueden seleccionarse de analgésicos/anestésicos tales como mentol, fenol, hexil resorcinol, benzocaína, diclonina clorhidrato, bencil alcohol, salicil alcohol, y sus combinaciones. En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de
35 demulcentes tales como corteza de olmo resbalosa, pectina, gelatina y sus combinaciones. En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de ingredientes antisépticos tales como cloruro de cetilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de decualinio y sus combinaciones.

40 En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede

5 seleccionarse de ingredientes antitusivos tales como clorhidrato de clofedianol, codeína, codeína fosfato, codeína sulfato, dextrometorfano, dextrometorfano bromhidrato, difenhidramina citrato y difenhidramina clorhidrato, y sus combinaciones.

10 En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de agentes suavizantes de la garganta, tales como miel, propóleo, aloe vera, glicerol, mentol y sus combinaciones. En aun otras formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de supresores de la tos. Dichos
15 supresores de la tos pueden encontrarse en dos grupos: aquellos que alteran la textura o la producción de flema, tales como mucolíticos y expectorantes; y aquellos que suprimen el reflejo de la tos, tales como codeína (supresores de la tos narcóticos), antihistamínicos, dextrometorfano e isoproterenol (supresores de la tos no narcóticos). En algunas formas de realización, pueden incluirse ingredientes de
20 cualquiera de estos grupos, o de ambos.

Aun en otras formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede ser un antitusivo seleccionado del grupo que comprende codeína, dextrometorfano, dextrorfano, difenhidramina, hidrocodona, noscapina, oxicodona, pentoxiverina y sus
25 combinaciones. En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de antihistamínicos tales como acrivastina, azatadina, bromfeniramina, clo[fi]heniramina, clemastina, ciproheptadina, dexbromfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, hidroxizina, meclizina, fenindamina, feniltoloxamina, prometazina, pirilamina, tripelenamina, triprolidina y sus combinaciones. En algunas
30 formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de antihistamínicos no sedantes, tales como astemizol, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina, y sus combinaciones.

35 En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de expectorantes como cloruro de amonio, guaifenesina, extracto de fluido de ipecacuana, yoduro de potasio y sus combinaciones. En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de
40 este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de mucolíticos tales como acetilcisteína, ambroxol, bromhexina y sus combinaciones. En algunas formas de

5 realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de analgésicos, antipiréticos y agentes antiinflamatorios tales como acetaminofeno, aspirina, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, ceterolac, nabumetona, naproxeno, piroxicam, cafeína y sus mezclas. En algunas formas de
10 realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de anestésicos locales tales como lidocaína, benzocaína, fenol, diclonina, benzonotato y sus mezclas. En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de
15 descongestivos nasales e ingredientes que proporcionan la sensación de aclaramiento nasal. En algunas formas de realización, tales descongestivos nasales pueden incluir, sin limitación, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, oximetazolina y sus combinaciones. En algunas formas de realización, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este
20 farmacéuticamente inactivo puede seleccionarse de ingredientes que proporcionan una sensación de aclaramiento nasal tales como mentol, alcanfor, borneol, efedrina, aceite de eucalipto, aceite de menta peperita, metil salicilato, bornil acetato, aceite de lavanda, extractos de wasabi, extractos de peroxidasa de rábano picante y sus combinaciones. En algunas formas de realización, una sensación de aclaramiento
25 nasal puede ser proporcionada por aceites esenciales aromatizantes, extractos de maderas, gomas, flores y otros productos botánicos, resinas, secreciones de animales y materiales aromáticos sintéticos.

Por ejemplo, el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo es paracetamol.

30 Se aprecia que el sistema de administración farmacéutica adicionalmente puede comprender aditivos que se usan típicamente en dichos sistemas, tales como agentes colorantes, saborizantes, desintegrantes tales como croscarmelosa sódica, crospovidona o glicolato de almidón sódico, sílice de humo tal como Aerosil®, por ejemplo, Aerosil ® 200 de Evonik Industries AG, Alemania, etc.

35 De acuerdo con la etapa c) del presente método, se proporciona por lo menos un auxiliar de formulación.

La expresión “por lo menos un” auxiliar de formulación significa que pueden proporcionarse uno o más auxiliares de formulación en la etapa de método c).

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención, se
40 proporciona solo un auxiliar de formulación en la etapa de método c). De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, una mezcla de dos o más

5 auxiliares de formulación se proporciona además en la etapa de método c). Por ejemplo, se proporciona una mezcla de dos o tres auxiliares de formulación en la etapa de método c).

Preferentemente, se proporciona solo un auxiliar de formulación en la etapa de método c).

10 En una forma de realización, el por lo menos un auxiliar de formulación es por lo menos un lubricante de fase interna y/o lubricante de fase externa. Por ejemplo, el por lo menos un auxiliar de formulación es por lo menos un lubricante de fase interna o lubricante de fase externa, preferentemente, por lo menos un lubricante de fase interna. Alternativamente, el por lo menos un auxiliar de formulación es por lo menos
15 un lubricante de fase interna y lubricante de fase externa.

Dicho por lo menos un lubricante de fase interna puede ser seleccionado del grupo que comprende ésteres de sorbitano de ácidos grasos y aceite de ricino hidrogenado polioxietilado (por ejemplo, el producto comercializado con la denominación comercial CREMOPHOR ®), copolímeros de bloques de óxido de
20 etileno y óxido de propileno (por ejemplo, productos comercializados con las denominaciones comerciales PLURONIC ® y POLOXAMER), éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano de polioxietileno, ésteres de sorbitano de ácidos grasos y ésteres de ácido esteárico de polioxietileno, estearil alcohol, glicerol dibehenato, estearil fumarato sódico, glicerol diestearato y
25 sus combinaciones. Preferentemente, dicho por lo menos un lubricante de fase interna es estearil fumarato sódico.

Dicho por lo menos un lubricante de fase externa puede ser seleccionado del grupo que comprende lecitina, polioxietileno estearato, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, sales de ácidos grasos, ésteres de ácido mono y diacetil
30 tartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, ésteres de poliglicerol de ácido de aceite de ricino interesterificado (E476), estearoil lactilato de sodio, estearato de magnesio y/o calcio, aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico,
35 lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, sílice coloidal, talco y sus combinaciones. Preferentemente, dicho por lo menos un lubricante de fase externa es estearato de magnesio y/o calcio, más preferentemente, estearato de magnesio.

En una forma de realización, el por lo menos un auxiliar de formulación se proporciona en una cantidad total de alrededor de 0,1% en peso a alrededor de
40 10,0% en peso, preferentemente, de alrededor de 0,3% en peso a alrededor de 5,0% en peso, más preferentemente, de alrededor de 0,5% en peso a alrededor de

5 2,5% en peso, sobre la base del peso total del sistema de administración farmacéutica.

De acuerdo con la etapa d) del presente método, el carbonato de calcio reaccionado en superficie de la etapa a), el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo de la
10 etapa b) y el por lo menos un auxiliar de formulación de la etapa c) se mezclan.

La mezcla del carbonato de calcio reaccionado en superficie de la etapa a) con el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo de la etapa b) y el por lo menos un auxiliar de formulación de la etapa c) puede llevarse a cabo en forma simultánea o separada en
15 cualquier orden, a fin de formar una mezcla.

En una forma de realización de la presente invención, la etapa de método d) se lleva a cabo en términos de que el carbonato de calcio reaccionado en superficie de la etapa a) se combina simultáneamente con el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo de la
20 etapa b) y el por lo menos un auxiliar de formulación de la etapa c). Por ejemplo, la etapa de método d) se lleva a cabo en términos de que el carbonato de calcio reaccionado en superficie de la etapa a) se combina con una combinación que consiste en el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo de la etapa b) y el por lo menos un auxiliar de
25 formulación de la etapa c). Es decir, dicho por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo de la etapa b) y el por lo menos un auxiliar de formulación de la etapa c) pueden ser premezclados antes de la adición a dicho carbonato de calcio reaccionado en superficie de la etapa a).

30 Preferentemente, la etapa de mezcla d) se lleva a cabo en términos de que el por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un precursor de este farmacéuticamente inactivo de la etapa b) y el por lo menos un auxiliar de formulación de la etapa c) se agregan independientemente entre sí al carbonato de calcio reaccionado en superficie de la etapa a).

35 Para los propósitos de la presente invención, puede usarse cualquier medio de mezcla adecuado conocido en la técnica. Sin embargo, la etapa de mezcla d) preferentemente tiene lugar en una mezcladora y/o combinadora, preferentemente, una mezcladora tal como una mezcladora de tambor.

Se prefiere que la mezcla obtenida en la etapa de método d) esté libre de
40 aglomerados. Por lo tanto, la mezcla obtenida en la etapa de método d) es

5 preferentemente tamizada, por ejemplo, a través de un tamiz de 1000 μm , antes de llevar a cabo la etapa de método e).

De acuerdo con la etapa e) del presente método, la mezcla obtenida en la etapa d) es compactada por medio de una compactadora de rodillos a una presión de compactación en el rango de 400 a 2000 kPa (4 a 20 bar).

10 El término “compactación de rodillos” se refiere a un proceso en el cual los polvos gruesos son presionados entre dos rodillos de rotación contraria y prensados como una cinta o un compacto sólido.

Para los propósitos de la presente invención, la compactación de rodillos puede llevarse a cabo con cualquier compactadora de rodillos adecuada conocida por el experto en la técnica. Por ejemplo, la compactación de rodillos se lleva a cabo con una compactadora de rodillos Fitzpatrick® Chilsonator IR220 de la compañía Fitzpatrick Company, USA.

Es un requisito del presente método que la etapa de método e) se lleve a cabo a una presión de compactación en el rango de 400 a 2000 kPa (4 a 20 bar).
20 Preferentemente, la etapa de compactación de rodillo e) se lleva a cabo a una presión de compactación de rodillo en el rango de 400 a 1500 kPa (4 a 15 bar), más preferentemente, en el rango de 400 a 1000 kPa (4 a 10 bar) y más preferentemente, en el rango de 400 a 700 kPa (4 a 7 bar).

Adicional o alternativamente, el índice de alimentación y/o la velocidad de rodillo durante la etapa de compactación de rodillo e) se ajustan de modo tal que se obtiene un espesor de cinta de 0,4 a 0,8 mm, preferentemente, de 0,5 a 0,7 mm y más preferentemente, de alrededor de 0,6 mm. Por ejemplo, el índice de alimentación o la velocidad de rodillo durante la etapa de compactación de rodillo e) se ajusta de modo tal que se obtiene un espesor de cinta de 0,4 a 0,8 mm, preferentemente, de 0,5 a 0,7 mm y más preferentemente, de alrededor de 0,6 mm.
30 Alternativamente, el índice de alimentación y la velocidad de rodillo durante la etapa de compactación de rodillo e) se ajustan de modo tal que se obtiene un espesor de cinta de 0,4 a 0,8 mm, preferentemente, de 0,5 a 0,7 mm y más preferentemente, de alrededor de 0,6 mm.

35 De acuerdo con la etapa f) del presente método, la mezcla compactada por rodillo obtenida en la etapa e) es compactada para la obtención del sistema de administración farmacéutica.

La compactación puede llevarse a cabo con cualquier compactadora convencional conocida por el experto en la técnica. Por ejemplo, la compactación se lleva a cabo con una prensa para comprimidos, tal como una prensa para comprimidos de 105 ml Styl'One, de Medel'Pharm, Francia.

5 Preferentemente, la etapa de compactación f) es una etapa de peletización o compresión.

El término “peletización”, con el significado de la presente invención, se refiere a un proceso de compactación o moldeado de un material con la forma de una miniesfera. El término “compresión” con el significado de la presente invención se
10 refiere a un proceso de compactación o moldeado de un material con la forma de un comprimido.

Se prefiere que la etapa de método f) se lleve a cabo a una presión compresiva en el rango de 5 a 500 MPa. Debe entenderse que la presión compresiva usada en la etapa f) depende del por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un
15 precursor de este farmacéuticamente inactivo específico proporcionado en la etapa b). El experto en la técnica, en consecuencia, adaptará la presión compresiva de manera consecuente. Preferentemente, la etapa de compactación f) se lleva a cabo a una presión compresiva en el rango de 6 a 400 MPa, y más preferentemente, en el rango de 10 a 400 MPa. Por ejemplo, la etapa de compactación f) se lleva a cabo a
20 una presión compresiva en el rango de 50 a 300 MPa, y más preferentemente, en el rango de 50 a 200 MPa o de 100 a 200 MPa.

En una forma de realización, la mezcla compactada por rodillo obtenida en la etapa de compactación de rodillo e) se somete a una etapa de molienda antes de llevar a cabo la etapa de compactación f).

25 La molienda puede llevarse a cabo con cualquier molino convencional conocido por el experto en la técnica. Por ejemplo, la molienda se lleva a cabo con un molino FitzMill® de la compañía Fitzpatrick Company, USA.

Adicional o alternativamente, la mezcla compactada por rodillo obtenida en la etapa de compactación de rodillo e) es sometida a una etapa de tamizado, antes de
30 llevar a cabo la etapa de compactación f).

Si el método comprende una molienda y tamizado de la mezcla obtenida en la etapa de compactación de rodillo e), dicha mezcla es preferentemente primero sometida a la etapa de molienda seguida de la etapa de tamizado, antes de llevar a cabo la etapa de compactación f). Es decir, el material obtenido mediante el
35 tamizado es sometido a la etapa de compactación f).

El tamizado puede llevarse a cabo con cualquier medio de tamizado convencional conocido por el experto en la técnica. Por ejemplo, el tamizado se lleva a cabo con una torre de tamiz vibratorio de Vibro Retsch, Suiza.

A fin de recibir un sistema de administración farmacéutica fuerte, la mezcla
40 compactada por rodillo sometida a la etapa de compactación f) preferentemente

5 tiene una estabilidad específica. Dicha estabilidad es preferentemente determinada en una prueba de estabilidad.

La estabilidad de la mezcla compactada por rodillo sometida a la etapa de compactación f) es preferentemente determinada por la fracción remanente de la mezcla compactada por rodillo. Preferentemente, la mezcla compactada por rodillo
10 sometida a la etapa de compactación f) tiene una fracción remanente de por lo menos 60% en peso luego del tamizado de la mezcla compactada por rodillo en un tamiz que tiene un tamaño de malla de 500 μm , donde la fracción remanente se calcula por la Fórmula (III):

$$15 \quad \text{FR\% en peso} = \text{RF wt.} - \% = 100 - \left(\frac{(m_{\text{tot}} - m_{\text{res}}) \times 100}{m_{\text{tot}}} \right) \text{ (III)}$$

donde m_{tot} es la masa total aplicada inicialmente en el tamiz (g), y m_{res} es la cantidad residual en el tamiz (g) luego de 10 minutos de sacudida.

En una forma de realización de la presente invención, se obtienen sistemas de
20 administración farmacéutica convenientes si la mezcla compactada por rodillo sometida a la etapa de compactación f) tiene una distribución de tamaño de grano específica. Por lo tanto, se prefiere que la mezcla compactada por rodillo sometida a la etapa de compactación f) tenga un tamaño de grano de 180 a 710 μm , obtenido mediante el tamizado en tamices de diferentes mallas, preferentemente, mediante el
25 tamizado con tamaños de malla en el orden de 180 μm , 250 μm , 355 μm , 500 μm y 710 μm ; más preferentemente, mediante el tamizado con tamaños de malla en el orden de 180 μm , 250 μm , 355 μm , 500 μm y 710 μm y la combinación de la mezcla compactada por rodillo tamizada de modo tal que se excluyen los tamaños de granos de menos de 180 μm y de más de 710 μm .

30 Por lo tanto, el método para la producción de un sistema de administración farmacéutica preferentemente comprende el hecho de que la mezcla compactada por rodillo estable, que tiene una fracción remanente de por lo menos 60%, luego del tamizado de la mezcla compactada por rodillo en un tamiz que tiene un tamaño de malla de 500 μm como se describe anteriormente, sea sometida a una molienda y un
35 tamizado, de modo tal que la mezcla compactada por rodillos obtenida tiene un tamaño de grano de 180 a 710 μm obtenido mediante el tamizado en tamices de diferentes mallas. En este caso, la mezcla compactada por rodillo obtenida en la etapa e) es preferentemente primero sometida a la prueba de estabilidad como se describe con anterioridad, seguida de una molienda y un tamizado de la mezcla
40 compactada por rodillo estable, de modo tal que la mezcla compactada por rodillo

5 tiene un tamaño de grano de 180 a 710 μm obtenido mediante el tamizado en
tamices de diferentes mallas, antes de llevar a cabo la etapa de compactación f).
Esto es, el material obtenido mediante el tamizado, de modo tal que la mezcla
compactada por rodillo tiene un tamaño de grano de 180 a 710 μm obtenido
mediante el tamizado en tamices de diferentes mallas, es sometido a la etapa de
10 compactación f).

El resultante sistema de administración farmacéutica puede ser un comprimido,
minicomprimido, una cápsula o miniesfera.

Los sistemas de administración farmacéutica, por lo tanto, pueden prepararse
en un amplio rango de tamaños, donde diferentes fracciones de tamaños pueden
15 separarse por medios convencionales, tales como el tamizado.

Generalmente, el sistema de administración farmacéutica puede tener una
mediana de tamaño de partícula en peso de 0,1 a 20,0 mm, preferentemente, 0,2 a
15,0 mm, y más preferentemente, de 0,3 a 10,0 mm.

El sistema de administración farmacéutica obtenido por el proceso de acuerdo
20 con la presente invención ha resultado tener una baja friabilidad. Preferentemente, el
sistema de administración farmacéutica tiene una friabilidad de $\leq 1,10\%$, medida de
acuerdo con Ph. Eur. 4 en comprimidos que se comprimen a 100 MPa. Más
preferentemente, el sistema de administración farmacéutica tiene una friabilidad de $\leq$
1,0 %, aun más preferentemente, $\leq 0,8 \%$ y más preferentemente, $\leq 0,6 \%$, como de
25 0,4 a 0,6 %, medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en comprimidos que se comprimen a
100 MPa.

Adicional o alternativamente, el sistema de administración farmacéutica
satisface la Fórmula (I):

$$(FR_{RCPh}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,2 \quad (I)$$

30 donde:

(FR_{RCPh}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un
sistema de administración farmacéutica RCPh, donde la presión de compactación en
la etapa e) es por lo menos 1500 kPa (15 bar);

(FR_{RCPI}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un
35 sistema de administración farmacéutica RCPI, donde la presión de compactación en
la etapa e) es menor que la presión de compactación usada para la obtención del
sistema de administración farmacéutica RCPh.

Preferentemente, el sistema de administración farmacéutica satisface la
Fórmula (Ia), más preferentemente (Ib), y más preferentemente (Ic):

$$40 \quad (FR_{RCPh}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,5 \quad (Ia)$$

$$(FR_{RCPh}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,7 \quad (Ib)$$

5 $2,5 \geq (FR_{RCPH}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,7 \quad (Ic)$

donde:

(FR_{RCPH}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPH, donde la presión de compactación en la etapa e) es por lo menos 1500 kPa (15 bar);

10 (FR_{RCPI}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPI, donde la presión de compactación en la etapa e) es menor que la presión de compactación usada para la obtención del sistema de administración farmacéutica RCPH.

Adicional o alternativamente, el sistema de administración farmacéutica
15 obtenido por el proceso de acuerdo con la presente invención ha resultado tener una alta capacidad de flujo. Preferentemente, el sistema de administración farmacéutica satisface la Fórmula (II):

$$(FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (II)$$

donde:

20 (FL_{RCP}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del sistema de administración farmacéutica;

(FL_{referencia}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del mismo sistema de administración farmacéutica, donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie es
25 reemplazado por celulosa microcristalina.

Preferentemente, el sistema de administración farmacéutica satisface la Fórmula (IIa), más preferentemente, (IIb) y más preferentemente (IIc):

$$2,0 \geq (FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (IIa)$$

$$1,8 \geq (FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (IIb)$$

30 $1,5 \geq (FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (IIc)$

donde:

(FL_{RCP}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del sistema de administración farmacéutica;

(FL_{referencia}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4
35 en un diámetro de abertura de 7 mm, del mismo sistema de administración farmacéutica, donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie es reemplazado por celulosa microcristalina.

En vista de los buenos resultados obtenidos, la presente invención se refiere, en otro aspecto, al sistema de administración farmacéutica, preferentemente, un
40 comprimido, un minicomprimido, una cápsula o miniesfera, obtenido por el método.

5 Otro aspecto se refiere al uso de un carbonato de calcio reaccionado en superficie para mejorar la friabilidad de un sistema de administración farmacéutica, donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio precipitado o molido natural con dióxido de carbono y uno o más ácidos en un medio acuoso, donde el dióxido de carbono se forma in situ
10 mediante el tratamiento ácido, y/o es suministrado desde una fuente externa, donde el sistema de administración farmacéutica:

a) tiene una friabilidad de $\leq 1,10\%$, medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en comprimidos que se comprimen a 100 MPa; y/o

b) satisface la Fórmula (II):

15 $(FR_{RCPh}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,2 \quad (I)$

donde:

(FR_{RCPh}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPh, donde la presión de compactación en la etapa e) es por lo menos 1500 kPa (15 bar);

20 (FR_{RCPI}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPI, donde la presión de compactación en la etapa e) es menor que la presión de compactación usada para la obtención del sistema de administración farmacéutica RCPh.

Con respecto a la definición del carbonato de calcio reaccionado en superficie, el sistema de administración farmacéutica y sus formas de realización preferidas, se hace referencia a las afirmaciones proporcionadas anteriormente cuando se describen los detalles técnicos del carbonato de calcio reaccionado en superficie y el sistema de administración farmacéutica de la presente invención.

En una forma de realización, el sistema de administración farmacéutica tiene
30 una friabilidad de $\leq 1,0 \%$, aun más preferentemente, $\leq 0,8 \%$ y más preferentemente, $\leq 0,6 \%$, como de 0,4 a 0,6 %, medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en comprimidos que se comprimen a 100 MPa.

Adicional o alternativamente, el sistema de administración farmacéutica satisface la Fórmula (Ia), más preferentemente (Ib), y más preferentemente, (Ic):

35 $(FR_{RCPh}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,5 \quad (Ia)$

$(FR_{RCPh}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,7 \quad (Ib)$

$2,5 \geq (FR_{RCPh}) / (FR_{RCPI}) \geq 1,7 \quad (Ic)$

donde:

(FR_{RCPh}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPh, donde la presión de compactación en la etapa e) es por lo menos 1500 kPa (15 bar);

5 (FR_{RCPi}) es la friabilidad (en %), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4, de un sistema de administración farmacéutica RCPI, donde la presión de compactación en la etapa e) es menor que la presión de compactación usada para la obtención del sistema de administración farmacéutica RCPH.

10 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de un carbonato de calcio reaccionado en superficie para mejorar la capacidad de flujo de un sistema de administración farmacéutica, donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio precipitado o molido natural con dióxido de carbono y uno o más ácidos en un medio acuoso, donde el dióxido de carbono se forma in situ mediante el tratamiento ácido y/o es suministrado desde una fuente externa, donde el sistema de administración farmacéutica satisface la Fórmula (II):

$$(FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (II)$$

donde:

20 (FL_{RCP}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del sistema de administración farmacéutica;

(FL_{referencia}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del mismo sistema de administración farmacéutica, donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie es reemplazado por celulosa microcristalina.

25 Con respecto a la definición del carbonato de calcio reaccionado en superficie, el sistema de administración farmacéutica y sus formas de realización preferidas, se hace referencia a las afirmaciones proporcionadas anteriormente cuando se describen los detalles técnicos del carbonato de calcio reaccionado en superficie y el sistema de administración farmacéutica de la presente invención.

30 En una forma de realización de la presente invención, el sistema de administración farmacéutica satisface la Fórmula (IIa), más preferentemente (IIb) y más preferentemente (IIc):

$$2,0 \geq (FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (IIa)$$

$$1,8 \geq (FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (IIb)$$

35 $1,5 \geq (FL_{RCP}) / (FL_{referencia}) \geq 1,1 \quad (IIc)$

donde:

(FL_{RCP}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del sistema de administración farmacéutica;

40 (FL_{referencia}) es la capacidad de flujo (en g/s), medida de acuerdo con Ph. Eur. 4 en un diámetro de abertura de 7 mm, del mismo sistema de administración

5 farmacéutica, donde el carbonato de calcio reaccionado en superficie es reemplazado por celulosa microcristalina.

Breve descripción de las Figuras.

Fig. 1: Resistencia a la tracción de formulaciones a base de FCC como una función de la presión compresiva. Los comprimidos contenían diversas cantidades
10 de paracetamol (P), y se prepararon usando polvo de FCC (líneas de puntos) o gránulos de FCC obtenidos mediante la compactación de rodillo a 500 kPa (5 bar) (línea de guiones/línea de puntos y símbolo oscuro) o 2000 kPa (20 bar) (línea sólida negra). Todos los gránulos contenían 1% en peso de estearil fumarato sódico. Los valores son las medias $\pm$ SD (desviación típica, conforme a sus siglas en inglés) de n
15 = 3 experimentos.

Fig. 2: Compactación de gránulos que contienen mezclas de paracetamol (P) y FCC o Avicel. Comparación de la resistencia a la tracción de comprimidos como una función de la presión compresiva. Todas las formulaciones se granularon a 2000 kPa (20 bar) y contenían 1% de estearil fumarato sódico. Los valores son las medias $\pm$
20 SD de $n = 3$ experimentos.

Fig 3: Porosidad de FCC luego de la compactación. Comparación de polvo FCC (P–FCC) o gránulos FCC (G–FCC) compactado. G–FCC se granuló a 500 kPa (5 bar). Se usó la porosimetría de mercurio para analizar la distribución de tamaño de poro de FCC a crecientes presiones de compactación. Los valores son las
25 medias de $n = 2$ mediciones.

Los siguientes ejemplos y ensayos ilustrarán la presente invención, si bien no tienen la intención de limitar la invención de modo alguno.

Ejemplos

Materiales y métodos.

30 ***1.1 Materiales.***

Se comparó carbonato de calcio funcionalizado (FCC) (de Omya International AG, Suiza) con celulosa microcristalina (Avicel® PH 102, FMC BioPolimer, Irlanda). Detalles adicionales del carbonato de calcio funcionalizado se resumen en la siguiente Tabla 1:

5 Tabla 1:

Densidad de partícula aparente [g/cm ³]	Mediana de tamaño de partícula en peso promedio [μm]	Tamaño de partícula de corte superior d ₉₈ [μm]	Área de superficie específica BET [m ² /g]	Vacíos de núcleo [% v/v]	Vacíos de estrato/e interpartícula [% v/v]	Volumen de poro específico de intrusión intra- partícula [cm ³ /g]
2,7259	6,80	13,2	56,22	11	89	0,97

Se seleccionó paracetamol como ingrediente activo farmacéutico (Acetaminofeno USP / Paracetamol Ph Eur polvo, Mallinckrodt, USA).

10 Se usó estearil fumarato sódico (SSF, LubriSanaq[®], Pharmatrans Sanaq AG, Suiza) como un lubricante de fase interna durante la compactación de rodillo, mientras que se usó estearato de magnesio (MgSt, Sandoz, Suiza) como un lubricante de fase externa durante la compresión.

Se usó mercurio (Sigma–Aldrich, Alemania) para las mediciones de porosimetría de intrusión de presión, como un líquido no humectante.

15

1.2 Métodos.
1.2.1 Compactación de rodillos y molienda.

Antes de la compactación de rodillos, cada polvo se tamizó a través de un tamiz de 1000 μm a fin de destruir los aglomerados. Se combinaron excipientes con paracetamol a fin de obtener contenidos relativos de paracetamol de 24,75% (p/p), 49.50% (p/p), 74.25% (p/p) y 99% (p/p). Además, se prepararon formulaciones de referencia sin paracetamol. Por razones comparativas, todas las formulaciones contenían 1% en peso de estearil fumarato de sodio, como un lubricante interno. Los polvos se mezclaron durante 10 min en una mezcladora de tambor (Turbula T2C, 20 Willy A. Bachofen AG, Suiza) a 32 r. p. m. Se efectuó la granulación con una compactadora de rodillos Fitzpatrick[®] Chilsonator IR220 (The Fitzpatrick Company, USA). La presión se estableció o bien a 500 kPa (5 bar) o a 2000 kPa (20 bar). El índice de alimentación y la velocidad de rodillo se ajustaron de modo de obtener un espesor de cinta de 0,6 mm. Luego de la compactación de rodillos, las cintas se 25 molieron con un molino FitzMill[®] L1A (The Fitzpatrick Company, USA) a 500 r. p. m. 30

5 1.2.2 Tamizado.

Se realizó un tamizado. Para cada formulación, se colocaron 10 g de la respectiva cinta en un tamiz con un tamaño de malla de 500 µm. El tamiz se sacudió durante 10 minutos con la ayuda de una torre de tamiz vibratoria (Vibro Retsch, Suiza) con un desplazamiento de sacudida de 1.5 mm. La fracción remanente (*FR*) se calculó con la ayuda de la siguiente ecuación:

$$FR\% \text{ en peso} = RF \text{ wt.} - \% = 100 - \left(\frac{(m_{\text{tot}} - m_{\text{res}}) \times 100}{m_{\text{tot}}} \right)$$

donde m_{tot} es la masa total aplicada inicialmente sobre el tamiz (g), y m_{res} es la cantidad residual sobre el tamiz (g) luego de 10 minutos de sacudida.

15 Las formulaciones con una fracción remanente de más de 60% se consideraron suficientemente fuertes para el proceso de compresión.

1.2.3 Análisis de gránulos.

A fin de determinar la fracción fina obtenida con el proceso de compactación de rodillos, el producto del proceso de compactación de rodillos (cintas que incluían finos) se recogió, se pesó (m_{tot}), y se tamizó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 180 µm. El tamizado se llevó a cabo en términos de que el correspondiente producto obtenido del proceso de compactación de rodillos se colocó en un tamiz con un tamaño de malla de 180 µm. El tamiz se sacudió durante 10 minutos con la ayuda de una torre de tamiz vibratoria (Vibro Retsch, Suiza) con un desplazamiento de sacudida de 1.5 mm.

El análisis de distribución de tamaño de partícula se realizó con una torre de tamiz vibratoria (Vibro Retsch, Suiza). La torre de tamiz se sacudió durante 10 minutos con un desplazamiento de sacudida de 1.5 mm. Se usaron tamices de alambre de acero (Vibro Retsch, 200 x 25 mm, Alemania) con tamaños de malla del orden de 180 µm, 250 µm, 355 µm, 500 µm, y 710 µm. Se pesó la cantidad de polvo remanente en cada tamiz. Se excluyeron los gránulos con un tamaño de menos de 180 µm o de más de 710 µm.

La fracción fina (*FF*) se calculó con la ayuda de la siguiente ecuación:

$$35 \quad FF\% \text{ en peso} = FF \text{ wt.} - \% = \frac{(m_{\text{tot}} - m_{\text{res}}) \times 100}{m_{\text{tot}}}$$

donde m_{tot} es la masa aplicada inicialmente sobre el tamiz (g), y m_{res} es la cantidad residual sobre el tamiz (g) luego de 10 minutos de sacudida.

La fracción de gránulos del tamaño de 180 µm a 710 µm se combinó y se sometió a los siguientes ensayos:

5 La capacidad de flujo, al igual que la densidad aparente y asentada se midieron para fracciones granulares seleccionadas, de acuerdo con Ph Eur (European Pharmacopeia. 7. Aufl. Strasbourg (Francia): Council of Europe; 2011). Para la medición de la capacidad de flujo, se usó un balance Mettler PM460 (Mettler Toledo, Suiza). Se seleccionaron tres diferentes aberturas (5 mm, 7 mm y 9 mm).

10 La densidad aparente y asentada se midieron con un volúmetro STAV 2003 (J. Engelsmann, Alemania).

 La relación de Hausner (densidad asentada/densidad aparente) se calculó de acuerdo con Ph Eur (European Pharmacopeia. 7. Aufl. Strasbourg (Francia): Council of Europe; 2011).

15 *1.2.4 Preparación de comprimidos.*

 Para la preparación de comprimidos, se usaron todos los gránulos con un tamaño entre 180 μm y 710 μm . Los gránulos se secaron durante la noche (12–15 h) bajo un flujo de nitrógeno en un gabinete de secado al vacío del tipo KVTS 11 (Salvis, Suiza) antes de mezclar en una mezcladora de tambor (Turbula T2C, Willy
20 A. Bachofen AG, Suiza) durante 10 minutos a 32 r. p. m. Los gránulos se comprimieron con una herramienta plana redonda de 10 mm usando una prensa para comprimidos de 105 ml Styl'One (Medel'Pharm, Francia). La prensa para comprimidos se instrumentó con el programa Analis software versión 2.01 (Medel'Pharm, Francia). Durante la compactación, el volumen del comprimido se
25 mantuvo constante a la menor presión compresiva debido a las porosidades altamente variables de los materiales brutos. El espacio de punzón se ajustó para cada formulación de modo de obtener una altura de comprimido de 6 mm a una presión compresiva de 6.37 MPa (0.50 kN). El espacio de punzón se mantuvo constante durante el rango entero de presión compresiva para cada formulación. Las
30 formulaciones se compactaron por triplicado a 10 diferentes presiones compresivas, que variaron de 6 MPa a 500 MPa. Si se producía la laminación por debajo de 500 MPa, el incremento adicional de la presión compresiva se detuvo. Los punzones y la matriz se lubricaron manualmente con estearato de magnesio. Los comprimidos se comprimieron al mínimo posible tiempo de permanencia estableciendo la
35 elevación y la caída del punzón inferior a 750 ms y la fase de "mantenimiento", a 0 ms.

 La temperatura y la humedad relativa durante la preparación de los comprimidos y el análisis fueron entre 22,3°C y 25,9°C, y 28,5% y 50,0%, respectivamente.

5 *1.2.5 Análisis de los comprimidos (peso, dimensiones, altura, fuerza de trituración, resistencia a la tracción y friabilidad).*

El peso, las dimensiones, la altura y la fuerza de trituración de los comprimidos se midieron por triplicado directamente luego de la compresión de los comprimidos. El peso se determinó con un balance Delta Range AX204 (Mettler Toledo, Suiza). El
10 diámetro y la altura se midieron con un micrómetro del tipo CD–15CPX (Mitutoyo, Japón). Las fuerzas de trituración inferiores a 400 N se midieron con un instrumento de prueba de dureza de comprimidos (8M, Dr. Schleuniger Pharmatron, Suiza) con una velocidad de impacto de 1 mm/s. Los comprimidos más duros (> 400 N) se ensayaron con la prensa para comprimidos Styl'One (Medel'Pharm, Francia), como
15 se describe en la referencia de Stirnimann T., et al., "Compaction of functionalized calcium carbonate, a porous and crystalline microparticulate material with a lamellar surface" (Compactación de carbonato de calcio funcionalizado, un material microparticulado poroso y cristalino con una superficie de tipo lámina). *International Journal of Pharmaceutics*. 15 de mayo de 2014; 466 (1–2): 266–75.

20 La resistencia a la tracción se calculó con la siguiente ecuación:

$$\sigma_t = \frac{2F}{\pi dh}$$

donde σ_t es la resistencia a la tracción radial (MPa), F es la fuerza de trituración (N), d es el diámetro de comprimido (mm), y h es el espesor de comprimido (mm).

25 La friabilidad de los comprimidos que fueron comprimidos a 100 MPa se midió con un tambor (Erweka, Alemania) de acuerdo con Ph Eur (European Pharmacopeia. 7. Aufl. Strasbourg (Francia): Council of Europe; 2011).

1.2.6 Ecuación de Heckel y Heckel modificada.

Con la ayuda del programa informático OriginPro versión 8.5 (OriginLab
30 Corporation, USA), la expresión de Heckel (ver, además, Heckel R W. "Density–pressure relationships in powder compaction" (Relaciones de densidad–presión en la compactación de polvo). *Trans Metall Soc AIME*. 1961; 221: 671–5, y Heckel R W. "An analysis of powder compaction phenomena" (Un análisis de fenómenos de compactación de polvo). *Trans Metall Soc AIME*. 1961; 221: 1001–8) se adaptó de
35 acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\ln\left(\frac{1}{1-\rho}\right) = k\sigma + A$$

5 donde ρ es la densidad de comprimido (g/cm^3), k es el parámetro Heckel (MPa^{-1}), σ es la presión compresiva (MPa), y A es una constante. Se consideraron 4 puntos de datos entre 50 MPa y 200 MPa, para el análisis de Heckel.

La densidad (ρ) se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\rho = \frac{(m/\pi r^2 h)}{\rho_{\text{part}}}$$

10 donde m es la masa de comprimido (g), r es el radio de comprimido (cm), h es la altura de comprimido (cm), y $\rho_{\text{part.}}$ es la densidad de partícula de la sustancia que forma el esqueleto dentro del comprimido poroso (g/cm^3).

La media de presión de cedencia (σ_y , MPa) se calculó con la siguiente ecuación:

$$\sigma_y = \frac{1}{k}$$

15 donde k es el parámetro Heckel (MPa^{-1}).

La ecuación de Heckel modificada (ver, además, M. Kuentz *et al.*, "Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: A modified Heckel equation" (Sensibilidad a la presión de comprimidos poliméricos como una propiedad crítica"). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1999; 88 (2): 174–9) se adaptó de acuerdo con
20 la siguiente ecuación:

$$\sigma = \frac{1}{C} \left[\rho_{\text{rc}} - \rho - (1 - \rho_{\text{rc}}) \ln \left(\frac{1 - \rho}{1 - \rho_{\text{rc}}} \right) \right]$$

donde σ es la presión compresiva (MPa), C es una constante (MPa^{-1}), ρ_{rc} es la densidad crítica relativa, y ρ es la densidad relativa del comprimido. Para el análisis
25 de Heckel modificado, se consideraron 6 puntos de datos entre 5 MPa y 200 MPa.

1.2.7 Distribución de tamaño de poro en comprimidos.

A fin de medir la distribución de tamaño de poro, los comprimidos se prepararon como se describe en la sección 1.2.4. El análisis se realizó con un porosímetro de mercurio Auto Pore IV 9500 (Micromeritics, USA). La intrusión de
30 mercurio de baja presión y de alta presión varió de 3,59 kPa a 206,64 kPa, y de 206,78 kPa a 206,78 MPa, respectivamente. El tiempo de equilibración se estableció en 10 s durante todo el rango de presión.

5 **Resultados y análisis.**

2.1 Tamizado.

Para la compresión, los gránulos preferentemente deben mostrar cierta rigidez para el posterior procesamiento. La fracción fina ($< 500 \mu\text{m}$) proporciona una clave sobre la rigidez de una cinta. Un tamizado con 18 formulaciones produjo 10 formulaciones de interés, ya que todas mostraron una fracción remanente ($> 500 \mu\text{m}$) superior al 60% (p/p). Esto significa que solo el 40% del sólido (en la forma de cintas) colapsó como finos con un tamaño de menos de $500 \mu\text{m}$ luego de la sacudida durante 10 minutos.

15 FCC con SSF mostró una fracción remanente muy alta (aprox. 90%) durante la compactación de rodillos, independientemente de la presión de rodillo aplicada (el valor para la fracción remanente para gránulos preparados a 2000 kPa (20 bar) se encuentra dentro de la desviación típica del valor para 500 kPa (5 bar)). Este resultado mostró que las cintas rígidas preparadas a partir de FCC podían ser
20 compactadas a rodillo, aun a bajas presiones (500 kPa (5 bar)). En general, se observaron fracciones remanentes más altas; por lo tanto, cintas más rígidas para las combinaciones de polvo que fueron compactadas con rodillo a presión más alta (2000 kPa (20 bar)). Este efecto fue más pronunciado para mezclas que contenían la celulosa microcristalina Avicel. Avicel con mezclas de SSF procesadas a 500 kPa (5
25 bar) de presión de rodillo solo mostró 10% (p/p) de fracción remanente, que es un signo de cinta muy frágil. Se asumen, por lo tanto, que en contraste a FCC, la presión de 500 kPa (5 bar) no fue suficiente para Avicel para formar una cantidad suficiente de enlaces interpartícula. A 2000 kPa (20 bar), la combinación de Avicel y polvo de SSF no ingresó en la región de compresión, y produjo la falla dentro de la
30 zona de alimentación de la compactadora de rodillos.

2.2 Propiedades de los gránulos.

La Tabla 2 muestra la fracción fina durante la compactación de rodillos para formulaciones preparadas. Puede concluirse que las mezclas de FCC mostraron una reducción del 50% de la fracción fina luego de aumentar la presión compresiva durante la compactación de rodillos de 500 kPa (5 bar) a 2000 kPa (20 bar). De manera comparable con la celulosa microcristalina de la técnica anterior (Avicel), se observaron fracciones finas superiores para FCC mediante el incremento de la cantidad de paracetamol en las mezclas. Sin embargo, la fracción fina a 74,25% de carga de fármaco fue mucho menor que la observada para la celulosa microcristalina
40 de la técnica anterior (Avicel).

Al emplear la compactación de rodillos de FCC, fue posible incrementar la capacidad de flujo de FCC significativamente. Con respecto a la capacidad de flujo, la Tabla 1 muestra que, con la misma carga de fármaco y con la misma presión compresiva durante la compactación de rodillos, las mezclas de FCC fueron siempre más veloces que las mezclas de la técnica anterior (que comprendían Avicel).

La Tabla 2 adicionalmente muestra que los gránulos compactados a 500 kPa (5 bar) mostraron menores densidades en comparación con los gránulos compactados a 2000 kPa (20 bar), debido a un empaque más flojo derivado de la menor presión aplicada durante la compactación de rodillos. En general, las densidades para las mezclas de FCC fueron siempre más altas en comparación con las mezclas de Avicel.

La relación de Hausner se encuentra entre 1,04 y 1,11 para todas las mezclas, lo que significa que la consolidación durante el asentamiento fue mínima. Se observa que la relación de Hausner se redujo al incrementar la cantidad de paracetamol. Una razón posible es la estructura y la textura de superficie suave del paracetamol, que no permite la redistribución luego del empaque inicial. Las láminas de FCC y las fibras de Avicel pueden entrelazarse y evitar que las partículas formen un empaque denso. Cuanto más alta es la cantidad de paracetamol en la formulación, menores son los efectos de entrelazado de Avicel y FCC, y en consecuencia, la reducción de la relación de Hausner.

2.3 Propiedades de los comprimidos.

La Tabla 2 muestra los resultantes pesos de los comprimidos para diferentes formulaciones. Los gránulos compactados por rodillo a 500 kPa (5 bar) produjeron comprimidos más livianos que los gránulos a 2000 kPa (20 bar) debido a la menor densificación durante la compactación de rodillos. Entre las mezclas de paracetamol procesadas a 2000 kPa (20 bar), las mezclas de FCC–paracetamol produjeron comprimidos más pesados en comparación con las mezclas de Avicel–paracetamol a la misma relación de fármaco–excipiente, debido a la más alta densidad aparente de FCC (ca. 0,64 g/cm³) en comparación con la celulosa microcristalina Avicel de la técnica anterior (ca. 0,57 g/cm³).

La Tabla 2 además muestra que la friabilidad de los comprimidos fue considerablemente inferior para las mezclas de FCC–paracetamol que para las combinaciones de Avicel–paracetamol. Entre las formulaciones de celulosa microcristalina Avicel, la friabilidad solo pudo ser medida para los comprimidos con 49,50 % de carga de fármaco. Se asume que las propiedades elásticas del paracetamol no pudieron ser compensadas por Avicel, y en consecuencia, los

5 comprimidos no mostraron suficiente resistencia física para pasar la prueba de friabilidad.

Los valores de friabilidad para FCC con mezclas de estearil fumarato de sodio (independientemente de la presión aplicada durante la compactación de rodillos) y FCC en combinación con una baja carga de fármaco (compactado por rodillo a 500 kPa (5 bar)) fueron inferiores a 1 %. Adicionalmente, los gránulos de FCC obtenidos a 500 kPa (5 bar) produjeron comprimidos con friabilidad significativamente inferior a aquellos que se comprimieron a 2000 kPa (20 bar). Este resultado se explica además en la Figura 1.

La Figura 1 muestra la resistencia a la tracción de comprimidos de formulaciones de comprimidos a base de FCC como una función de presiones compresivas. Hasta 250 MPa de presión, la resistencia a la tracción incrementó casi de manera lineal para todas las formulaciones con la creciente presión compresiva. En particular, la friabilidad depende de la resistencia a la tracción del comprimido, que es una función de la superficie disponible para los contactos. Cuanto más alta es la presión durante la compactación de rodillos, más denso es el empaque de las partículas y más alta es la pérdida de área de superficie.

A presiones muy altas (~ 400 MPa), la resistencia a la tracción de los comprimidos preparados a partir de gránulos a 500 kPa (5 bar) y gránulos a 2000 kPa (20 bar) fue comparable. A tales tensiones, los gránulos (y también, las partículas dentro de un gránulo) pudieron romperse, y en consecuencia, proporcionar área de superficie adicional para contactos formadores de enlaces. Para gránulos comprimidos a 2000 kPa (20 bar), fue necesaria más presión compresiva para romper las partículas, en contraste a los gránulos obtenidos a 500 kPa (5 bar). En contraste a los comprimidos preparados a partir de combinaciones de polvo, el riesgo de laminación de los comprimidos se redujo a más altas presiones compresivas usando gránulos de FCC.

El efecto positivo de la alta superficie específica sobre la estabilidad de los comprimidos es sostenido por los resultados de la resistencia a la tracción de los comprimidos para mezclas de FCC–paracetamol y Avicel–paracetamol.

La Figura 2 muestra la resistencia a la tracción como una función de presión compresiva para mezclas de paracetamol con FCC y Avicel. Las mezclas con FCC alcanzaron valores mucho más altos de resistencia a la tracción que las mezclas de Avicel y paracetamol, excepto la formulación con 24,75% de FCC. Para la mezcla con 74,25% de paracetamol, FCC alcanzó la máxima resistencia a la tracción (0,16 MPa), ya a 50 MPa. La formulación de Avicel con la misma carga de fármaco alcanzó este valor luego de aplicar 150 MPa de presión compresiva. La formulación

5 de Avicel con 74,25% de carga de fármaco alcanzó una resistencia a la tracción 3,4 veces más alta que FCC en combinación con paracetamol, si bien requirió 10 veces más presión para alcanzar este valor. A más alta carga de fármaco, FCC mostró superiores propiedades en comparación con Avicel, especialmente, en el rango de presión más bajo.

10 La Tabla 3 muestra los valores para el análisis Heckel y Heckel modificado. Cuanto más altas fueron las presiones durante la compactación de rodillos, menores fueron los valores para el parámetro de Heckel (k) para los comprimidos. Un bajo valor para " k " indica mayor presión necesaria para obtener un comprimido estable a la misma resistencia a la tracción. Los valores para la densidad crítica relativa (ρ_{rc}),
15 es decir, la densidad del comprimido a la cual pueden formarse primero los compactos estables, sostuvieron los resultados del análisis Heckel.

2.4 Porosimetría de mercurio.

La Figura 3 muestra un diagrama de porosimetría de mercurio de las distribuciones de tamaño de poro de comprimidos de FCC preparados con polvo y
20 granulados. Los comprimidos se comprimieron a tres diferentes presiones compresivas. Al aumentar la presión compresiva, los picos característicos fueron desplazados a menores diámetros de poro (Figura 3) como consecuencia de la densificación de FCC y el colapso de las láminas sobre la superficie de las partículas. Los diagramas para comprimidos que se comprimieron a la misma
25 presión compresiva fueron casi congruentes para todos los tipos de material primario (polvo o gránulos). La única diferencia observada es el más alto volumen de poro de los gránulos a mayores diámetros de poro en comparación con los polvos. La estructura intrapartícula de FCC (poros con un diámetro de menos de 0,02 μm) no fue afectada ni por el proceso de compactación de rodillos, ni por la compresión.

5 Tabla 2: Propiedades de los gránulos y comprimidos. “x” indica que no se obtuvo comprimido a 100 MPa (no suficientemente estable/laminación)

Mezclas	Fracción fina (%)	Capacidad de flujo (g/s)			Densid. aparente (g/cm ³)	Densid. asent. (g/cm ³)	Rel. de Hausner	Peso del comprim. (mg)	Friabil. a 100 MPa (%)
		5 mm	7 mm	9 mm					
99 % FCC + 1 % SSF_500 kPa (5 bar)	12	5,10 ± 0,05	2,93 ± 0,06	1,19 ± 0,01	0,53	0,56	1,06	350,1 ± 2,6	0,24
99 % FCC + 1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	6	8,51± 0,02	4,72 ± 0,01	1,91 ± 0,01	0,79	0,82	1,04	462,6 ± 4,2	0,73
	21	5,52 ± 0,04	3,09 ± 0,00	1,27 ± 0,02	0,55	0,58	1,06	371,4 ± 2,9	0,56
74,25 % FCC + 24,75 % Paracetamol + 1 % SSF_500 kPa (5 bar)	21	5,52 ± 0,04	3,09 ± 0,00	1,27 ± 0,02	0,55	0,58	1,06	371,4 ± 2,9	0,56
74,25 % FCC + 24,75 % Paracetamol + 1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	10	7,54 ± 0,02	4,19 ± 0,01	1,68 ± 0,02	0,66	0,73	1,11	436,7 ± 3,7	1,13
49,50 % FCC + 49,50 % Paracetamol + 1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	30	7,02 ± 0,05	3,85 ± 0,02	1,56 ± 0,01	0,63	0,68	1,07	442,0 ± 4,3	1,76
24,75 % FCC + 74,25 % Paracetamol + 1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	29	7,17 ± 0,02	3,96 ± 0,00	1,58 ± 0,02	0,64	0,68	1,05	435,2 ± 2,7	x
74,2 5 % Avicel + 24,75 % Paracetamol + 1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	8	5,98 ± 0,04	3,44 ± 0,02	1,41 ± 0,00	0,55	0,60	1,10	375,6 ± 3,4	Falla
49,50 % Avicel + 49,50 % Paracetamol + 1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	17	6,13 ± 0,02	3,41 ± 0,01	1,33 ± 0,01	0,56	0,61	1,09	383,5 ± 6,5	6,71
24,75 % Avicel + 74,25 % Paracetamol + 1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	45	6,19 ± 0,02	3,54 ± 0,03	1,39 ± 0,02	0,61	0,64	1,04	394,9 ± 4,2	Falla
99 % Paracetamol + 1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	55	6,39 ± 0,06	3,57 ± 0,02	1,49 ± 0,01	0,63	0,68	1,07	448,7 ± 2,1	x

“Falla” significa que la muestra falló la prueba debido a comprimidos rotos.

Sustancias	Ecuación Heckel				Ecuación Heckel modificada		
	$k(10^{-3}\text{MPa}^{-1}) \pm$						
	SD	A $\pm$ SD	σ_y (MPa)	R^2	C(10^{-3} MPa $^{-1}$) $\pm$ SD	$\rho_{rc} \pm$ SD	R^2
100 % FCC polvo	2,61 $\pm$ 0,15	0,44 $\pm$ 0,02	383	0,990	1,006 $\pm$ 0,064	0,160 $\pm$ 0,014	0,998004
99 % FCC + 1 %SSF_500 kPa (5 bar)	2,43 $\pm$ 0,15	0,43 $\pm$ 0,02	412	0,989	0,767 $\pm$ 0,031	0,193 $\pm$ 0,008	0,999036
99 % FCC + 1 %SSF_2000 kPa (20 bar)	2,13 $\pm$ 0,08	0,55 $\pm$ 0,01	469	0,996	0,525 $\pm$ 0,029	0,303 $\pm$ 0,008	0,998171
75 % FCC + 25 % P polvo	2,97 $\pm$ 0,28	0,62 $\pm$ 0,04	336	0,974	1,051 $\pm$ 0,122	0,280 $\pm$ 0,024	0,994061
74,25 % FCC + 24,75 % P +1 % SSF_500 kPa (5 bar)	2,82 $\pm$ 0,13	0,58 $\pm$ 0,02	354	0,994	0,891 $\pm$ 0,021	0,285 $\pm$ 0,004	0,999704
74,25 % FCC + 24,75 % P +1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	2,29 $\pm$ 0,09	0,69 $\pm$ 0,01	437	0,995	0,549 $\pm$ 0,018	0,380 $\pm$ 0,004	0,999448
50 % FCC + 50% P polvo	3,23 $\pm$ 0,32	0,83 $\pm$ 0,04	309	0,972	0,985 $\pm$ 0,127	0,406 $\pm$ 0,023	0,993015
49,5 % FCC + 49,5 % P +1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	2,46 $\pm$ 0,21	0,95 $\pm$ 0,03	406	0,979	0,507 $\pm$ 0,043	0,509 $\pm$ 0,010	0,996791
25 % FCC + 25 % P polvo	3,19 $\pm$ 0,42	1,13 $\pm$ 0,05	313	0,951	0,708 $\pm$ 0,137	0,562 $\pm$ 0,025	0,98597
24,75 % FCC + 74,25 % P +1 % SSF_2000 kPa (20 bar)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

5 Tabla 3: Parámetros Heckel y Heckel modificado. Los valores para las mezclas que contenían Avicel y paracetamol no se exponen, debido a que faltan ciertos valores para la adaptación en el rango de presión seleccionado.

5 **Conclusión.**

La compactación de rodillos de FCC reveló cintas rígidas en una fracción fina baja, aun a bajas presiones durante la compactación de rodillos. Los gránulos resultantes preparados a partir de FCC y un agente farmacéuticamente activo mostraron mejores capacidades de flujo que las correspondientes formulaciones a base de celulosa microcristalina (Avicel). Además, los comprimidos compuestos por FCC granulado y un agente farmacéuticamente activo mostraron significativamente más altas resistencias a la tracción sobre el rango de presión entero, en comparación con las formulaciones a base de celulosa microcristalina (Avicel). Por lo tanto, las formulaciones granuladas de FCC tienen superiores propiedades con respecto a la capacidad de flujo y la compactabilidad en comparación con las formulaciones a base de celulosa microcristalina (Avicel) o las formulaciones de FCC no granulado.