

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un método para la producción de una sistema de administración farmacéutica, que 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 externa;
 - b) la provisión de por lo menos un agente farmacéuticamente activo o un 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 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) para la obtención del sistema de administración farmacéutica.
2. El método de la reivindicación 1, donde 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.
3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde 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.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde 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.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde 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.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde 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).
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la etapa de compactación f) es una etapa de peletización o compresión.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde 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).
9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde 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 .
 10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 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 (I)

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

(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.
 11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el sistema de administración farmacéutica satisface la Fórmula (II)

$$(FL_{\text{RCP}}) / (FL_{\text{referencia}}) \geq 1,1 \quad (\text{II})$$
 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 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.
 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el sistema de administración farmacéutica es un comprimido, minicomprimido, una cápsula o miniesfera.

13. 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 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)

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

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);

(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.

14. 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:

(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.

15. Un sistema de administración farmacéutica, preferentemente, un comprimido, minicomprimido, una cápsula o miniesfera, obtenido por el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.