

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 152**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20	(2006.01) A61K 31/155	(2006.01)
A23L 33/16	(2006.01) A23L 5/00	(2006.01)
A23P 10/28	(2006.01)	
A61K 8/02	(2006.01)	
A61K 8/19	(2006.01)	
A61K 8/39	(2006.01)	
A61K 8/60	(2006.01)	
A61K 8/86	(2006.01)	
A61Q 19/00	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2017** **PCT/EP2017/067704**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2018** **WO18011343**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2017** **E 17743285 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024** **EP 3484451**

54 Título: **Forma farmacéutica**

30 Prioridad:

14.07.2016 EP 16179526
21.07.2016 US 201662364913 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2024

73 Titular/es:

OMYA INTERNATIONAL AG (100.0%)
Baslerstrasse 42
4665 Oftringen, CH

72 Inventor/es:

WAGNER-HATTLER, LEONIE;
PUCHKOV, MAXIM;
HUWYLER, JÖRG;
DE MIGUEL, LAURA;
DIAZ QUIJANO, CAROLINA y
SCHOELKOPF, JOACHIM

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 979 152 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) y al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, un método para producir la misma, un producto farmacéutico, nutracéutico, cosmético, doméstico y de cuidado personal que comprende la forma farmacéutica y los usos de la misma.

En muchos productos tales como productos farmacéuticos, nutracéuticos, cosméticos, domésticos y para el cuidado personal, se usan formas farmacéuticas tales como comprimidos, minicomprimidos, gránulos, microgránulos o cápsulas para proporcionar agentes activos y/o inactivos. Tales formas farmacéuticas se fabrican principalmente a partir de polvos. Dependiendo del uso final, el material portador o la matriz para tales formas farmacéuticas se mezcla generalmente con el agente activo y/o inactivo requerido, y se necesita encontrar otros disgregantes compatibles para poder producir una forma farmacéutica. Un problema frecuente que surge para tal forma farmacéutica es que generalmente no permiten una alta proporción de los agentes activos y/o inactivos respecto del material portador o las matrices y, por lo tanto, dan como resultado formas farmacéuticas que son relativamente pesadas y voluminosas con una carga baja de los agentes activos y/o inactivos.

Se han usado numerosos vehículos en tales formas farmacéuticas, que incluyen ceras, aceites, grasas, polímeros solubles y similares. Otro enfoque proporciona dispersar el agente activo y/o inactivo por todo un material de matriz sólida, por medio del cual se libera dicho agente activo y/o inactivo mediante difusión. Otro enfoque más proporciona encerrar la forma farmacéutica dentro de una cápsula que tiene paredes poliméricas a través de las cuales dicho agente activo y/o inactivo puede pasar por difusión.

Por ejemplo, Pawar et al. (Gastroretentive dosage forms: A review with special emphasis on floating drug delivery systems. Drug Delivery. Feb de 2011; 18(2):97-110) consideraron los sistemas flotantes de administración de fármacos (FDDS) como un enfoque sencillo y lógico con respecto a la formulación y los aspectos técnicos para el desarrollo de GRDDS.

El documento US 3.976.764 describe un comprimido que flota instantáneamente, que tiene una esfera hueca basada en gelatina recubierta con varios revestimientos inferiores, en donde un ingrediente terapéuticamente activo está comprendido en uno de los revestimientos inferiores.

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

El documento EP 0 338 861 A2 se refiere a una composición antiácida con un tiempo de permanencia gástrica prolongado. El antiácido, tal como hidrotalcita o almagato, forma un núcleo sólido que está rodeado por una fase externa sólida que contiene una sustancia hidrófoba, por ejemplo, un éster de glicerol con ácido palmítico o esteárico, polialqueno hidroxilado y un emulsionante no iónico.

El documento EP 0 717 988 A1 se refiere a un cuerpo moldeado hinchado que es una estructura expandida que tiene una sección transversal similar a una malla y una densidad aparente menor de 1, cuya estructura es predominantemente un compuesto polimérico resistente a los ácidos y que contiene adicionalmente al menos un agente de soplado auxiliar y una sustancia farmacológica. Debido a su estructura en forma de malla en la sección transversal, el molde hinchado de la invención tiene una multiplicidad de poros internos microfinos que son continuos o discontinuos. Dicho compuesto polimérico resistente a los ácidos se elige, por ejemplo, de acetato succinato o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

El documento US 4.451.260 se refiere a una estructura multicapa que comprende un principio activo farmacéutico en donde el aire está atrapado en la estructura multicapa, lo que promueve la flotación.

El documento US 4.814.179 se refiere a una composición terapéutica flotante de liberación sostenida. Los comprimidos de liberación sostenida sin comprimir comprenden un agente gelificante hidrocoloide, un aceite inerte terapéuticamente aceptable, el agente terapéutico seleccionado y agua.

El documento EP 2 719 376 A1 se refiere a formulaciones de fármacos gastro-retentivos y sistemas de administración que usan carbonato de calcio funcionalizado y su método de preparación.

A este respecto, el carbonato de calcio parece ser prometedor para la preparación de sistemas de administración farmacéutica, ya que exhibe una malla altamente porosa con una estructura superficial laminar que retiene fuertemente las partículas, véase, por ejemplo, el documento EP 2 719 373 A1. Por tanto, ofrece la posibilidad de formularlo en gránulos, microgránulos, cápsulas o compactarlos en comprimidos o minicomprimidos.

Se describió por primera vez un nuevo tipo de carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial en el documento FR 2787802 B1 en el año 1998, y posteriormente en los documentos WO 00/39222 A1 y US 2004/0020410

A1, y se basa en la reacción de carbonato de calcio molido natural con CO_2 gaseoso y con uno o varios proveedores medios o fuertes de iones H_3O^+ . El producto obtenido es un carbonato de calcio poroso que tiene una estructura superficial, porosidad y área superficial específica especiales, lo que proporciona una reducción del peso del papel para un área superficial constante sin pérdida de las propiedades físicas, cuando se usa como pigmento o relleno de revestimiento para dicho papel.

En el documento WO 2004/083316 A1 se describe otra modificación ventajosa en la preparación de este carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial, en donde están implicados silicato de aluminio, sílice sintética, silicato cálcico, silicatos y/o sales monovalentes, y que también son útiles en las aplicaciones de fabricación de papel. Además, el documento WO 2005/121257 A2 se refiere a la adición de aditivos ventajosos en la producción de dicho carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial, en donde se añaden uno o más compuestos de fórmula R-X, que, por ejemplo, se seleccionan de ácidos grasos, aminas grasas o alcoholes grasos.

El documento WO 2009/074492 A1 se refiere especialmente a la optimización del procedimiento conocido en lo que respecta al carbonato de calcio precipitado, ya que resultó que, debido a las condiciones especiales en la precipitación del carbonato de calcio, el procedimiento útil para el carbonato de calcio molido natural no proporcionó los mismos buenos resultados que para la reacción superficial del carbonato de calcio precipitado sintético. Se siguieron varias optimizaciones y modificaciones adicionales del procedimiento para la preparación de carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial, tales como las descritas en los documentos EP 2 264 108 A1 (WO 2010/146530 A1) y EP 2 264 109 A1 (WO 2010/146531 A1), lo que implicó el uso de ácidos débiles en la preparación del carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial.

El documento WO2014/001063 se refiere a una suspensión acuosa de relleno mineral con un alto contenido en sólidos que mantiene sus propiedades mecánicas de suspensión a bajas temperaturas y en un entorno ácido.

La solicitud de patente europea EP 3 034 070 A1 del presente solicitante se refiere a la compactación con rodillos de una mezcla que comprende un carbonato de calcio natural o sintético funcionalizado, un ingrediente farmacéutico activo y/o un precursor inactivo, y uno o más adyuvantes de formulación, y la compactación de la mezcla compactada con rodillos así obtenida hasta un sistema de administración farmacéutica. La solicitud de patente europea no publicada EP 16 175 590.5 se refiere a un método para producir una forma farmacéutica, que comprende las etapas de: a) proporcionar un carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial, en donde el carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ en un medio acuoso, en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con el donante de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa; b) proporcionar al menos un ingrediente activo y/o precursor inactivo del mismo; c) cargar el carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial de la etapa a) con el al menos un ingrediente activo y/o el precursor inactivo del mismo de la etapa b); d) compactar el carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial cargado obtenido en la etapa c) por medio de un compactador de rodillos a una presión de compactación en el intervalo de 1 a 30 kN/cm en una forma compactada; y e) moler la forma compactada de la etapa d) en gránulos; con la condición de que la forma compactada del carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial cargado obtenido en la etapa d) consista en el carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial de la etapa a) y el al menos un ingrediente activo y/o un precursor inactivo del mismo de la etapa b). La solicitud de patente europea no publicada 16 175 595.4 se refiere a un método para la producción de gránulos que comprenden carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial, que comprende las etapas de: a) proporcionar un carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial, en donde el carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ en un medio acuoso, en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con el donante de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa; b) compactar el carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial de la etapa a) por medio de un compactador de rodillos a una presión de compactación en el intervalo de 1 a 30 kN/cm hasta una forma compactada; c) moler la forma compactada de la etapa b) hasta gránulos; en donde la forma compactada obtenida en la etapa b) consiste en el carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial de la etapa a).

La solicitud de patente europea no publicada 15 160 194.5 del presente solicitante se refiere a un método para producir una forma farmacéutica dispersable en un entorno acuoso que comprende las etapas de: a) proporcionar un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o precipitado con dióxido de carbono y uno o más ácidos en un medio acuoso, en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con ácido y/o se suministra desde una fuente externa, b) proporcionar al menos un disgregante; c) proporcionar opcionalmente al menos un adyuvante de formulación adicional; d) mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado de la etapa a), el al menos un disgregante de la etapa b) y el opcionalmente al menos un adyuvante de formulación adicional de la etapa c); y e) compactar la mezcla obtenida en la etapa d) por medio de un compactador de rodillos a una presión de compactación en el intervalo de 2 a 20 bar hasta una cinta; y f) moler la cinta de la etapa e) hasta gránulos y g) tamizar los gránulos de la etapa f) mediante al menos un tamaño de malla.

A lo largo de la presente invención y en vista de la técnica anterior citada, el carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial (natural o sintético) es equivalente al material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (natural y/o sintético).

Sin embargo, existe una necesidad continua de formas farmacéuticas que proporcionen un mejor funcionamiento que las formas farmacéuticas existentes, y especialmente de formas farmacéuticas que sean más ligeras y menos voluminosas con una carga más alta de agente activo y/o inactivo, preferiblemente en comparación con una forma farmacéutica convencional que comprende un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado. También existe una necesidad continua de métodos para la producción de una forma farmacéutica, y especialmente que permita producir una forma farmacéutica que sea más ligera y menos voluminosa con una carga superior de agente activo y/o inactivo, preferiblemente en comparación con una forma farmacéutica convencional que comprende un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado. Además, se desea proporcionar métodos para producir formas farmacéuticas que sean eficaces y permitan la compresión directa de la forma farmacéutica sin el uso de aglutinantes y/o auxiliares de compactación.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica. Otro objetivo también se puede ver en la provisión de una forma farmacéutica que sea más ligera y menos voluminosa con una carga más alta de agente activo y/o inactivo, especialmente en comparación con una forma farmacéutica convencional que comprende un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado. Otro objetivo puede verse en la provisión de un método para producir una forma farmacéutica. Otro objetivo también puede verse en la provisión de un método para producir una forma farmacéutica que sea más ligera y menos voluminosa con una carga de agente activo y/o inactivo más alta, especialmente en comparación con una forma farmacéutica convencional que comprende un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado. Otro objetivo adicional puede verse también en la provisión de un método de compresión altamente eficaz de la forma farmacéutica sin el uso de aglutinantes y/o adyuvantes de compactación.

Uno o más de los problemas anteriores y otros se resuelven mediante la presente materia tal como se define en la presente memoria en las reivindicaciones independientes. Las realizaciones ventajosas de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes correspondientes.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende

a) al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa,

b) al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente,

en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95, en donde la forma farmacéutica está en forma de polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de la forma farmacéutica como se define en la presente memoria, en un producto farmacéutico, nutracéutico, cosmético, doméstico y de cuidado personal. Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un producto farmacéutico, nutracéutico, cosmético, doméstico y para el cuidado personal que comprende la forma farmacéutica, como se define en la presente memoria.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para producir la forma farmacéutica inventiva. El método comprende las etapas de:

a) proporcionar al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa, como se define en la presente memoria;

b) proporcionar al menos una resina polimérica como se define en la presente memoria;

c) mezclar el al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b);

d) extruir mediante fusión en caliente la mezcla obtenida en la etapa c); y

e) moler o granular el producto extruido fundido en caliente obtenido en la etapa d) para obtener la forma farmacéutica,

en donde la forma farmacéutica está en forma de polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

Según una realización del presente método, el método comprende además una etapa b1) de proporcionar al menos

- un agente activo y/o agente inactivo, preferiblemente el al menos un agente activo y/o agente inactivo se selecciona del grupo que comprende agentes activos farmacéuticos, nutracéuticos, aditivos alimentarios, aditivos cosméticos y mezclas de los mismos, y/o una etapa b2) de proporcionar al menos un excipiente, preferiblemente el al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende un disgregante, especialmente seleccionado del grupo que comprende gomas de celulosa modificadas, polivinilpirrolidonas reticuladas insolubles, glicolatos de almidón, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, carboximetil almidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona, ésteres de alquil-, hidroxialquil-, carboxialquil-celulosa, alginatos, celulosa microcristalina y sus formas polimórficas, resinas de intercambio iónico, gomas, quitina, quitosano, arcillas, goma de gelano, copolímeros de poliacrilina reticulados, agar, gelatina, dextrinas, polímeros de ácido acrílico, carboximetilcelulosa sódica/cálcica, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca o mezclas de los mismos, lubricantes, lubricantes de fase interna, lubricantes de fase externa, modificadores de impacto, plastificantes, ceras, estabilizantes, pigmentos, agentes colorantes, agentes perfumantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes aromatizantes, edulcorantes, mejoradores de la sensación bucal, aglutinantes, diluyentes, agentes formadores de película, adhesivos, tampones, adsorbentes, agentes enmascaradores del olor y mezclas de los mismos.
- 5 15 Según otra realización del presente método, el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2)
- 10 a) se carga(n) sobre o se mezcla(n) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) antes de la etapa de mezcla c), y/o
- 20 b) se mezcla(n) con el al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b) en la etapa de mezcla c) antes de la etapa de extrusión por fusión en caliente d), y/o
- c) se recubre(n) en forma de una o más capas sobre la forma farmacéutica obtenida en la etapa e).
- Según otra realización más del presente método, el método comprende una o más etapas f) de compactar la forma farmacéutica obtenida en la etapa e).
- 25 Según una realización del presente método, el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) se mezcla(n) y se compacta(n) en la etapa de compactación f1) para formar un núcleo de comprimido.
- 30 Según otra realización del presente método, que comprende además una etapa g) de cubrir al menos parcialmente el núcleo de comprimido formado en la etapa f1) con la forma farmacéutica obtenida en la etapa e) y compactar el producto obtenido.
- Según otra realización más del presente método, el al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente de la etapa b1) y/o al menos un excipiente de la etapa b2)
- 35 a) se carga(n) sobre el al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC) antes de la etapa de mezcla c), y/o
- b) se mezcla(n) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b) en la etapa de mezcla c) antes de la etapa de extrusión por fusión en caliente d).
- Según un aspecto adicional más de la presente invención, se proporciona el uso de un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), como se define en la presente memoria, en el método inventivo para producir la forma farmacéutica inventiva. Según otro aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un material que comprende carbonato de calcio precipitado se selecciona del grupo que comprende carbonatos cálcicos precipitados que tienen formas cristalinas mineralógicas aragoníticas, vateríticas o calcíticas, y mezclas de las mismas.
- 40 Según una realización de la presente forma farmacéutica, el carbonato de calcio molido natural se selecciona de minerales que contienen carbonato de calcio seleccionados del grupo que comprende mármol, creta, dolomita, caliza y mezclas de los mismos; o el carbonato de calcio precipitado se selecciona del grupo que comprende carbonatos cálcicos precipitados que tienen formas cristalinas mineralógicas aragoníticas, vateríticas o calcíticas, y mezclas de las mismas.
- 45 Según otra realización de la presente forma farmacéutica, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado
- 50 a) tiene un área superficial específica BET de 20 m²/g a 450 m²/g, preferiblemente de 20 m²/g a 250 m²/g, más preferiblemente de 30 m²/g a 160 m²/g, lo más preferiblemente de 40 m²/g a 150 m²/g, aún más preferiblemente de 50 m²/g a 140 m²/g, medido mediante el uso del método de nitrógeno y BET según la norma ISO 9277; y/o
- b) comprende partículas que tienen un diámetro de grano mediano en volumen d_{50} (vol) de 1 µm a 50 µm,

preferiblemente de 1 a 45 μm , más preferiblemente de 2 a 30 μm , incluso más preferiblemente de 3 a 15 μm , y lo más preferiblemente de 4 a 12 μm , medido mediante un aparato Malvern Mastersizer 2000; y/o

c) tiene un volumen de poro específico de intrusión intrapartícula dentro del intervalo de 0,15 a 1,35 cm^3/g , preferiblemente de 0,30 a 1,30 cm^3/g , más preferiblemente de 0,40 a 1,25 cm^3/g , calculado a partir de una medida por porosimetría de intrusión de mercurio.

Según otra realización más de la presente forma farmacéutica, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente se selecciona del grupo que comprende polietileno, poliestireno, poli(cloruro de vinilo), poliamida 66 (nailon), policaprolactama, policaprolactona, polímeros acrílicos, acrilonitrilo butadieno estireno, polibencimidazol, policarbonato, poli(óxido/sulfuro de fenileno), polipropileno, teflón, poli(ácido láctico), polímero basado en poli(ácido láctico), poliéster alifático tal como polihidroxibutirato, poli-3-hidroxibutirato (P3HB), polihidroxivalerato, copolímero de polihidroxibutirato-polihidroxivalerato, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato), poligliconato, poli(dioxanona) y mezclas de los mismos, preferiblemente la al menos una resina polimérica se selecciona de policaprolactona, poli(ácido láctico), polímero basado en poli(ácido láctico) y mezclas de los mismos.

Según una realización de la presente forma farmacéutica, la forma farmacéutica comprende además al menos un agente activo y/o agente inactivo.

Según otra realización de la presente forma farmacéutica, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se selecciona del grupo que comprende agentes activos farmacéuticos, nutracéuticos, aditivos alimentarios, aditivos cosméticos y mezclas de los mismos. Según otra realización más de la presente forma farmacéutica, el al menos un agente activo y/o agente inactivo

a) se carga(n) sobre o se mezcla(n) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), y/o

b) se dispersa(n) en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), y/o

c) está(n) en forma de un núcleo, preferiblemente en forma de un comprimido compactado, que está cubierto al menos parcialmente por la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), o

d) está(n) en forma de una capa que cubre al menos parcialmente un núcleo, preferiblemente un comprimido compactado, hecho de la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), o

e) está(n) en forma de una estructura en capas de al menos dos capas, en donde al menos una capa está hecha de la resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC).

Según una realización de la presente forma farmacéutica, la forma farmacéutica comprende además al menos un excipiente, preferiblemente el al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende un disgregante, especialmente seleccionado del grupo que comprende gomas de celulosa modificadas, polivinilpirrolidonas reticuladas insolubles, glicolatos de almidón, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, carboximetil almidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona, ésteres de alquil-, hidroxialquil-, carboxialquil-celulosa, alginatos, celulosa microcristalina y sus formas polimórficas, resinas de intercambio iónico, gomas, quitina, quitosano, arcillas, goma de gelano, copolímeros de polacrilina reticulados, agar, gelatina, dextrinas, polímeros de ácido acrílico, carboximetilcelulosa sódica/cálcica, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca o mezclas de los mismos, lubricantes, lubricantes de fase interna, lubricantes de fase externa, modificadores de impacto, plastificantes, ceras, estabilizantes, pigmentos, agentes colorantes, agentes perfumantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes aromatizantes, edulcorantes, mejoradores de la sensación bucal, aglutinantes, diluyentes, agentes formadores de película, adhesivos, tampones, adsorbentes, agentes enmascaradores del olor y mezclas de los mismos.

La forma farmacéutica está en forma de polvo, comprimidos, preferiblemente comprimidos multicapa, comprimidos de una configuración geométrica alterada o comprimidos matriciales o minicompimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

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

Para el propósito de la presente invención, un "ácido" se define como ácido de Brønsted-Lowry, es decir, es un proveedor de iones H_3O^+ . Una "sal ácida" se define como un proveedor de iones H_3O^+ , por ejemplo, una sal que contiene hidrógeno, que se neutraliza parcialmente por un elemento electropositivo. Una "sal" se define como un compuesto iónico eléctricamente neutro formado de aniones y cationes. Una "sal parcialmente cristalina" se define como una sal que, en el análisis de XRD, presenta un patrón de difracción esencialmente discreto.

Según la presente invención, pK_a es el símbolo que representa la constante de disociación ácida asociada con un

hidrógeno ionizable concreto en un ácido concreto, y es indicativa del grado natural de disociación de este hidrógeno de este ácido en el equilibrio en agua a una temperatura concreta. Dichos valores de pK_a pueden encontrarse en los libros de texto de referencia, tales como Harris, D. C. "Análisis químico cuantitativo: 3ª Edición", 1991, W.H. Freeman & Co. (EE. UU.), ISBN 0-7167-2170-8.

El "material que comprende carbonato de calcio funcionalizado" es un material que comprende carbonato de calcio y una sal de calcio distinta de carbonato insoluble en agua, al menos parcialmente cristalina, que se extiende preferiblemente desde la superficie de al menos parte del carbonato de calcio. Los iones calcio que forman dicha sal de calcio distinta de carbonato al menos parcialmente cristalina se originan en gran medida a partir del material de partida de carbonato de calcio que también sirve para formar el al menos un núcleo de material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado. Tales sales pueden incluir aniones OH^- y/o agua de cristalización.

En el sentido de la presente invención, los materiales "insolubles en agua" se definen como materiales que, cuando se mezclan con agua desionizada y se filtran en un filtro que tiene un tamaño de poro de $0,2\ \mu m$ a $20\ ^\circ C$ para recuperar el filtrado líquido, proporcionan menos de o igual a $0,1\ g$ de material sólido recuperado después de la evaporación a una temperatura de 95 a $100\ ^\circ C$ 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 una temperatura de 95 a $100\ ^\circ C$ de $100\ g$ de dicho filtrado líquido.

El "carbonato de calcio molido natural" (GCC), en el sentido de la presente invención, es un carbonato de calcio obtenido a partir de fuentes naturales, tales como caliza, mármol, dolomita o creta, y procesado a través de un tratamiento húmedo y/o seco tal como molienda, tamizado y/o fraccionamiento, por ejemplo, mediante un ciclón o clasificador. Dicho carbonato de calcio molido natural es el material base para el carbonato de calcio natural funcionalizado.

El "carbonato de calcio precipitado" (PCC), en el sentido de la presente invención, es un material sintetizado, obtenido mediante precipitación tras la reacción de dióxido de carbono y cal en un entorno acuoso, semiseco o húmedo o mediante precipitación de una fuente de iones calcio y carbonato en agua. El PCC puede estar en la forma cristalina vaterítica, calcítica o aragonítica. Dicho carbonato de calcio precipitado es la base para el carbonato de calcio sintético funcionalizado.

A lo largo de la presente memoria, el "tamaño de partícula" de un carbonato de calcio y otros materiales se describe por su distribución de tamaños de partícula. El valor d_x representa el diámetro con respecto al cual el $x\%$ en peso de las partículas tienen diámetros inferiores a d_x . Esto significa que el valor d_{20} es el tamaño de partícula al que el 20% en peso de todas las partículas son más pequeñas, y el valor d_{75} es el tamaño de partícula al que el 75% en peso de todas las partículas son más pequeñas. El valor d_{50} es, por tanto, el tamaño de partícula mediano 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 propósito de la presente invención, el tamaño de partícula se especifica como el tamaño de partícula mediano en peso d_{50} , a menos que se indique lo contrario. Para determinar el tamaño de partícula mediano en peso d_{50} se puede utilizar un aparato Sedigraph. Para el propósito de la presente invención, el "tamaño de partícula" del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado se describe como las distribuciones del tamaño de partícula determinado en volumen. Para determinar la distribución del tamaño de partícula determinado por volumen, por ejemplo, el diámetro de grano mediano en volumen (d_{50}) o el tamaño de partícula de corte superior determinado en volumen (d_{95}) del material funcionalizado que contiene carbonato de calcio, se puede usar un aparato Malvern Mastersizer 2000. La distribución del tamaño de partícula determinado en peso puede corresponder al tamaño de partícula determinado en volumen si la densidad de todas las partículas es la misma.

Un "área superficial específica (SSA)" de un carbonato de calcio, en el sentido de la presente invención, se define como el área superficial del carbonato de calcio dividida por su masa. Como se usa en la presente memoria, el área superficial específica se mide mediante adsorción de gas nitrógeno mediante el uso de la isoterma BET (norma ISO 9277:2010) y se especifica en m^2/g .

En el contexto de la presente invención, debe entenderse que el término "poro" describe el espacio que se encuentra entre y/o dentro de partículas, es decir, que se forma por las partículas a medida que se empaquetan juntas en contacto con las más cercanas (poros interpartículas), tal como en un polvo o un compactado, y/o el espacio vacío dentro de las partículas porosas (poros intrapartículas), y que permite el paso de los líquidos a presión cuando se satura con el líquido y/o favorece la absorción de los líquidos humectantes superficiales.

El "volumen de poro específico de intrusión intrapartícula", según la presente invención, se puede calcular a partir de una medición de porosimetría de intrusión de mercurio, y describe el volumen de poro medido que se encuentra dentro de las partículas de pigmento por unidad de masa de muestra que contiene las partículas. El volumen vacío específico total de intrusión representa la suma de todos los volúmenes de poro individuales, en los que puede penetrar el mercurio, por unidad de masa de la muestra, y puede medirse mediante porosimetría de mercurio usando un porosímetro de mercurio Micromeritics Autopore IV. Un experimento de porosimetría de mercurio ejemplar implica la evacuación de una muestra porosa para eliminar los gases atrapados, después de lo cual la muestra se rodea con mercurio. La cantidad de mercurio desplazado por la muestra permite calcular el volumen aparente de la muestra, $V_{aparente}$. Entonces se aplica presión al mercurio de manera que penetra en la muestra a través de los poros conectados a la superficie externa. La presión aplicada máxima de mercurio puede ser $414\ MPa$, equivalente a un

- diámetro de garganta de Laplace de 0,004 μm . Los datos pueden corregirse usando el programa Pore-Comp (P. A. C. Gane et al., "Void Space Structure of Compressible Polymer Spheres and Consolidated Calcium Carbonate Paper-Coating Formulations", Industrial and Engineering Chemistry Research 1996, 35 (5): 1753-1764) con respecto a los efectos del mercurio y del penetrómetro, así como de la compresión de la muestra. Tomando la primera derivada de las curvas de intrusión acumulativa, se revelan las distribuciones del tamaño de poro basadas en el diámetro de Laplace equivalente, que incluyen inevitablemente el efecto de protección del poro cuando está presente. El volumen vacío específico total de intrusión corresponde al volumen vacío por unidad de masa de la muestra determinado mediante la porosimetría de mercurio.
- La expresión "resina polimérica", en el sentido de la presente invención, se refiere a un material polimérico, sólido o líquido, preferiblemente sólido, antes de procesarlo hasta la resina polimérica extruida fundida en caliente.
- El término resina polimérica "extruida fundida en caliente" se refiere a una resina polimérica que se ha procesado mediante un procedimiento de extrusión por fusión en caliente.
- Cuando la expresión "que comprende" se usa en la presente descripción y las reivindicaciones, no excluye otros elementos. Para los fines de la presente invención, la expresión "que consiste en" se considera que es una realización preferida de la expresión "que comprende". Si en lo sucesivo se define que un grupo comprende al menos un cierto número de realizaciones, también debe entenderse que describe un grupo, que preferiblemente consiste solo en estas realizaciones.
- Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se refiere a un nombre singular, por ejemplo, "un", "una" o "el", "la", esto incluye el plural de ese nombre, a menos que se indique específicamente de otra manera.
- Los términos como "obtenible" o "definible" y "obtenido" o "definido" se usan indistintamente. Esto, por ejemplo, significa que, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, el término "obtenido" no pretende indicar que, por ejemplo, una realización debe obtenerse, por ejemplo, mediante la secuencia de etapas que siguen al término "obtenido", aunque tal comprensión limitada siempre está incluida por los términos "obtenido" o "definido" como una realización preferida.
- Según la presente invención, se ha descubierto que una forma farmacéutica que comprende un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado que está dispersado en al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente y en donde la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95, en donde la forma farmacéutica está en forma de polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto, es más ligera y menos voluminosa con una carga de fármaco más alta, especialmente en comparación con una forma farmacéutica convencional que comprende un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado sin usar la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente.
- A continuación, se hace referencia a detalles adicionales de la presente invención y especialmente a la forma farmacéutica anterior.
- Es un requisito de la presente invención que la forma farmacéutica comprenda al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, que es un producto de la reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa. Es decir, la forma farmacéutica comprende al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, que es un producto de la reacción de carbonato de calcio molido natural o precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa.
- La expresión "al menos un" material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (natural y/o sintético) significa que uno o más tipos de material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (natural y/o sintético) pueden estar presentes en la forma farmacéutica de la invención.
- Por consiguiente, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (natural y/o sintético) puede ser un tipo de un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (natural o sintético). Alternativamente, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (natural y/o sintético) puede ser una mezcla de dos o más tipos de materiales que comprenden carbonato de calcio funcionalizado (natural y/o sintético). Por ejemplo, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (natural y/o sintético) puede ser una mezcla de dos o tres tipos de materiales que comprenden carbonato de calcio funcionalizado (natural y/o sintético). Preferiblemente, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (natural y/o sintético) es un tipo de material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (natural o sintético).
- Por lo tanto, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, según la presente invención, es un producto de la reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con

donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa.

Un donante de iones H_3O^+ , en el contexto de la presente invención, es un ácido de Brønsted y/o una sal de ácido.

En una realización preferida de la invención, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) proporcionar una suspensión de carbonato de calcio natural o precipitado, (b) añadir al menos un ácido que tiene un valor de pK_a de 0 o menos a 20 °C, o que tiene un valor de pK_a de 0 a 2,5 a 20 °C, a la suspensión de la etapa (a), y (c) tratar la suspensión de la etapa (a) con dióxido de carbono antes, durante o después de la etapa (b). Según otra realización, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (A) proporcionar un carbonato de calcio natural o precipitado, (B) proporcionar al menos un ácido soluble en agua, (C) proporcionar CO_2 gaseoso, (D) poner en contacto dicho carbonato de calcio natural o precipitado de la etapa (A) con el al menos un ácido de la etapa (B) y con el CO_2 de la etapa (C), caracterizada porque: (i) el al menos un ácido de la etapa B) tiene un pK_a de mayor de 2,5 y menor o igual a 7 a 20 °C, asociado a la ionización de su primer hidrógeno disponible, y se forma un anión correspondiente al perder este primer hidrógeno disponible capaz de formar una sal de calcio soluble en agua, y (ii) después de poner en contacto el al menos un ácido con el carbonato de calcio natural o precipitado, se proporciona adicionalmente al menos una sal soluble en agua, que en el caso de una sal que contiene hidrógeno tiene un pK_a mayor de 7 a 20 °C, asociado a la ionización del primer hidrógeno disponible, y cuyo anión salino es capaz de formar sales de calcio insolubles en agua.

El "carbonato de calcio molido natural" (GCC) se selecciona preferiblemente de los minerales que contienen carbonato de calcio seleccionados del grupo que comprende mármol, creta, caliza y mezclas de los mismos. El carbonato de calcio natural puede comprender otros componentes naturales, tales como carbonato magnésico, aluminosilicato, etc.

En general, la molienda del carbonato de calcio molido natural puede ser una etapa de molienda en seco o en húmedo y puede llevarse a cabo con cualquier dispositivo de molienda convencional, por ejemplo, en condiciones tales que la trituration predominantemente es el resultado de impactos con un cuerpo secundario, es decir, en uno o más de: un molino de bolas, un molino de varillas, un molino vibratorio, una trituradora de rodillos, un molino de impacto centrífugo, un molino de perlas vertical, un molino de desgaste, un molino de agujas, un molino de martillos, un pulverizador, una trituradora, un desaglomerador, una cuchilla cortadora u otro equipo de este tipo conocido por el experto en la técnica. En 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 se puede realizar en condiciones tales que tenga lugar la molienda autógena y/o mediante molienda de bolas horizontal, y/u otros procesos de este tipo conocidos por el experto en la técnica. El material mineral que contiene carbonato de calcio molido procesado en húmedo así obtenido puede lavarse y deshidratarse mediante procedimientos muy conocidos, por ejemplo, mediante floculación, filtración o evaporación forzada antes del secado. La etapa posterior de secado (si es necesaria) se puede llevar a cabo en una sola etapa, tal como secado por pulverización, o en al menos dos etapas. También es habitual que dicho material mineral experimente una etapa de preparación (tal como una etapa de flotación, blanqueo o separación magnética) para eliminar impurezas.

El "carbonato de calcio precipitado" (PCC), en el sentido de la presente invención, es un material sintetizado, generalmente obtenido mediante precipitación después de la reacción de dióxido de carbono e hidróxido de calcio en un entorno acuoso o mediante precipitación de iones calcio y carbonato, por ejemplo, CaCl_2 y Na_2CO_3 , de la disolución. Otras formas posibles de producir PCC son el proceso de cal-sosa o el proceso de Solvay, en donde el PCC es un subproducto de la producción de amoníaco. El carbonato de calcio precipitado existe en tres formas cristalinas primarias: calcita, aragonita y vaterita, y hay muchos polimorfos diferentes (hábitos cristalinos) para cada una de estas formas cristalinas. La calcita tiene una estructura trigonal con hábitos cristalinos típicos tales como escalenoédricos (S-PCC), romboédricos (R-PCC), prismáticos hexagonales, pinacoidales, coloidales (C-PCC), cúbicos y prismáticos (P-PCC). La aragonita es una estructura ortorrómbica con hábitos cristalinos típicos de cristales prismáticos hexagonales maclados, así como una colección diversa de cristales prismáticos alargados delgados, en hojas curvas, piramidales pronunciados, en forma de cincel, en forma de árbol ramificado, y de coral o gusano. La vaterita pertenece al sistema de cristales hexagonales. La suspensión de PCC obtenida se puede deshidratar y secar mecánicamente.

Según una realización de la presente invención, el carbonato de calcio precipitado es carbonato de calcio precipitado, que comprende preferiblemente formas cristalinas mineralógicas aragoníticas, vateríticas o calcíticas o mezclas de las mismas.

El carbonato de calcio precipitado puede molerse antes del tratamiento con dióxido de carbono y al menos un donante de iones H_3O^+ mediante el mismo medio que se utiliza para moler el carbonato de calcio natural como se ha descrito anteriormente.

Según una realización de la presente invención, el carbonato de calcio natural o precipitado está en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula mediano en peso d_{50} de 0,05 a 10,0 μm , preferiblemente de 0,2 a 5,0 μm , más preferiblemente de 0,4 a 3,0 μm , lo más preferiblemente de 0,6 a 1,2 μm , especialmente de 0,7 μm . Según una realización adicional de la presente invención, el carbonato de calcio natural o precipitado está en forma de partículas

que tienen un tamaño de partícula de corte superior d_{98} de 0,15 a 55 μm , preferiblemente de 1 a 40 μm , de manera especialmente preferente de 2 a 25 μm , de manera muy especialmente preferente de 3 a 15 μm , en particular de 4 μm .

5 El carbonato de calcio natural y/o precipitado puede usarse seco o suspendido en agua. Preferiblemente, una suspensión correspondiente tiene un contenido de carbonato de calcio natural o precipitado dentro del intervalo del 1% en peso al 90% en peso, más preferiblemente del 3% en peso al 60% en peso, incluso más preferiblemente del 5% en peso al 40% en peso, y lo más preferiblemente del 10% en peso al 25% en peso respecto del peso de la suspensión.

10 El uno o más donante de iones H_3O^+ utilizado para la preparación del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, puede ser cualquier ácido fuerte, ácido medio-fuerte o ácido débil, o mezclas de los mismos, que generan iones H_3O^+ en las condiciones de preparación. Según la presente invención, el al menos un donante de iones H_3O^+ también puede ser una sal ácida, que genera iones H_3O^+ en las condiciones de preparación.

Según una realización, el al menos un donante de iones H_3O^+ es un ácido fuerte que tiene un pK_a de 0 o menos a 20 $^{\circ}\text{C}$.

15 Según otra realización, el al menos un donante de iones H_3O^+ es un ácido medio-fuerte que tiene un valor de pK_a de 0 a 2,5 a 20 $^{\circ}\text{C}$. Si el pK_a a 20 $^{\circ}\text{C}$ es 0 o menos, el ácido se selecciona preferiblemente de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, o mezclas de los mismos. Si el pK_a a 20 $^{\circ}\text{C}$ es de 0 a 2,5, el donante de iones H_3O^+ se selecciona preferiblemente de H_2SO_3 , H_3PO_4 , ácido oxálico o sus mezclas. El al menos un donante de iones H_3O^+ también puede ser una sal ácida, por ejemplo, HSO_4^- o H_2PO_4^- , que está al menos parcialmente neutralizado mediante un catión correspondiente tal como Li^+ , Na^+ o K^+ , o HPO_4^{2-} , que está al menos parcialmente neutralizado mediante un catión correspondiente tal como Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} o Ca^{2+} . El al menos un donante de iones H_3O^+ también puede ser una mezcla de uno o más ácidos y una o más sales ácidas.

25 Según otra realización más, el al menos un donante de iones H_3O^+ es un ácido débil que tiene un valor de pK_a superior a 2,5 e inferior o igual a 7, medido a 20 $^{\circ}\text{C}$, asociado a la ionización del primer hidrógeno disponible, y que tiene un anión correspondiente que es capaz de formar sales de calcio solubles en agua. Posteriormente, se proporciona 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, medido a 20 $^{\circ}\text{C}$, asociado a la ionización del primer hidrógeno disponible, y cuyo anión salino es capaz de formar sales de calcio insolubles en agua. Según la realización preferida, el ácido débil tiene un valor de pK_a de más de 2,5 a 5 a 20 $^{\circ}\text{C}$, y más preferiblemente el ácido débil se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico y mezclas de los mismos. Los cationes ejemplares de dicha sal soluble en agua se seleccionan del grupo que consiste en potasio, sodio, litio y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, dicho catión es sodio o potasio. Los aniones ejemplares de dicha sal soluble en agua se seleccionan del grupo que consiste en fosfato, dihidrogenofosfato, monohidrogenofosfato, oxalato, silicato, mezclas de los mismos e hidratos de los mismos. En una realización más preferida, dicho anión se selecciona del grupo que consiste en fosfato, dihidrogenofosfato, monohidrogenofosfato, mezclas de los mismos e hidratos de los mismos. En una realización más preferida, dicho anión se selecciona del grupo que consiste en dihidrogenofosfato, monohidrogenofosfato, mezclas de los mismos e hidratos de los mismos. La adición de la sal soluble en agua puede realizarse gota a gota o en una etapa. En el caso de la adición gota a gota, esta adición tiene lugar preferiblemente en un periodo de tiempo de 10 minutos. Se prefiere más añadir dicha sal en una etapa.

40 Según una realización de la presente invención, el al menos un donante de iones H_3O^+ se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el al menos un donante de iones H_3O^+ se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido oxálico, H_2PO_4^- , que está neutralizado al menos parcialmente mediante un catión correspondiente, tal como Li^+ , Na^+ o K^+ , HPO_4^{2-} que está al menos parcialmente neutralizado mediante un catión correspondiente tal como Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} o Ca^{2+} , y mezclas de los mismos, más preferiblemente el al menos un ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido oxálico, o mezclas de los mismos, y lo más preferiblemente, el al menos un donante de iones H_3O^+ es ácido fosfórico.

50 El uno o más donante de iones H_3O^+ se puede añadir a la suspensión como una disolución concentrada o una disolución más diluida. Preferiblemente, la relación molar del donante de iones H_3O^+ al carbonato de calcio natural o precipitado es de 0,01 a 4, más preferiblemente de 0,02 a 2, incluso más preferiblemente de 0,05 a 1, y lo más preferiblemente de 0,1 a 0,58.

Como alternativa, también es posible añadir el donante de iones H_3O^+ al agua antes de suspender el carbonato de calcio natural o precipitado.

55 En una etapa siguiente, el carbonato de calcio natural o precipitado se trata con dióxido de carbono. Si se usa un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico para el tratamiento con el donante de iones H_3O^+ del carbonato de calcio natural o precipitado, el dióxido de carbono se forma automáticamente. Alternativa o adicionalmente, el dióxido de carbono puede suministrarse desde una fuente externa.

El tratamiento con el donante de iones H_3O^+ y el tratamiento con dióxido de carbono se pueden llevar a cabo

simultáneamente, lo cual es el caso cuando se usa un ácido fuerte o medio-fuerte. También es posible llevar a cabo el tratamiento con el donante de iones H_3O^+ en primer lugar, por ejemplo, con un ácido medio-fuerte que tiene un pK_a en el intervalo de 0 a 2,5 a 20 °C, en donde se forma dióxido de carbono *in situ*, y por tanto, el tratamiento con dióxido de carbono se llevará a cabo automáticamente de manera simultánea con el tratamiento con el donante de iones H_3O^+ , seguido del tratamiento adicional con dióxido de carbono suministrado desde una fuente externa.

Preferiblemente, la concentración de dióxido de carbono gaseoso en la suspensión es, en términos de volumen, tal que la relación (volumen de suspensión):(volumen de CO_2 gaseoso) es de 1:0,05 a 1:20, incluso más preferiblemente de 1:0,05 a 1:5.

En una realización preferida, la etapa de tratamiento con el donante de iones H_3O^+ y/o la etapa de tratamiento con dióxido de carbono se repiten al menos una vez, más preferiblemente varias veces. Según una realización, el al menos un donante de iones H_3O^+ se añade durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 5 minutos, preferiblemente al menos aproximadamente 10 minutos, generalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos, más preferiblemente aproximadamente 30 minutos, incluso más preferiblemente aproximadamente 45 minutos, y algunas veces aproximadamente 1 hora o más.

Tras el tratamiento con el donante de iones H_3O^+ y el tratamiento con dióxido de carbono, el pH de la suspensión acuosa, medido a 20 °C, alcanza de forma natural un valor de más de 6,0, preferiblemente más de 6,5, más preferiblemente más de 7,0, incluso más preferiblemente más de 7,5, preparando de este modo el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, como una suspensión acuosa que tiene un pH de más de 6,0, preferiblemente más de 6,5, más preferiblemente más de 7,0, incluso más preferiblemente más de 7,5.

Se dan a conocer detalles adicionales sobre la preparación del al menos un material que comprende carbonato de calcio natural funcionalizado en los documentos WO 00/39222 A1, WO 2004/083316 A1, WO 2005/121257 A2, WO 2009/074492 A1, EP 2 264 108 A1, EP 2 264 109 A1 y US 2004/0020410 A1.

De manera similar, se obtiene un material sintético funcionalizado que comprende carbonato de calcio. Como puede observarse con detalle a partir del documento WO 2009/074492 A1, el carbonato de calcio sintético funcionalizado se obtiene poniendo en contacto el carbonato de calcio precipitado con iones H_3O^+ y con aniones que se solubilizan en un medio acuoso y que son capaces de formar sales de calcio insolubles en agua, en un medio acuoso para formar una suspensión de carbonato de calcio sintético funcionalizado, en donde dicho carbonato de calcio sintético funcionalizado comprende una sal de calcio insoluble, al menos parcialmente cristalina, de dicho anión formado sobre la superficie de al menos parte del carbonato de calcio precipitado.

Dichos iones calcio solubilizados corresponden a un exceso de iones calcio solubilizados con respecto a los iones calcio solubilizados generados de manera natural tras la disolución del carbonato de calcio precipitado mediante los iones H_3O^+ , en donde los iones H_3O^+ se proporcionan únicamente en forma de un contraión para el anión, es decir, mediante la adición del anión en forma de un ácido o una sal ácida que no es de calcio, y en ausencia de cualquier ion calcio adicional o de una fuente generadora de iones calcio.

Dichos iones calcio solubilizados en exceso se proporcionan preferiblemente mediante la adición de una sal de calcio soluble neutra o ácida, o mediante la adición de un ácido o una sal neutra o ácida que no es de calcio que genera *in situ* una sal de calcio soluble neutra o ácida.

Dichos iones H_3O^+ se pueden proporcionar 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 dichos iones de calcio solubilizados en exceso.

En una realización preferida adicional de la preparación del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, el carbonato de calcio natural o precipitado se hace reaccionar con el uno o más donantes de iones H_3O^+ y/o el dióxido de carbono en presencia de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en silicato, sílice, hidróxido de aluminio, aluminato alcalinotérreo tal como aluminato de sodio o potasio, óxido de magnesio, o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el al menos un silicato se selecciona de un silicato de aluminio, un silicato de calcio o un silicato de metal alcalinotérreo. Estos componentes se pueden añadir a una suspensión acuosa que comprende el carbonato de calcio natural o precipitado antes de añadir el uno o más donantes de iones H_3O^+ y/o dióxido de carbono. Alternativamente, el/los componente(s) de silicato y/o sílice y/o hidróxido de aluminio y/o aluminato alcalinotérreo y/u óxido de magnesio puede(n) añadirse a la suspensión acuosa de carbonato de calcio natural o precipitado cuando ya se ha iniciado la reacción del carbonato de calcio natural o precipitado con el uno o más donantes de iones H_3O^+ y dióxido de carbono. Se describen detalles adicionales sobre la preparación del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, en presencia de al menos un componente(s) de silicato y/o sílice y/o hidróxido de aluminio y/o aluminato alcalinotérreo en el documento WO 2004/083316 A1.

El al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, puede mantenerse en suspensión, opcionalmente

estabilizado adicionalmente mediante un dispersante. Se pueden usar dispersantes convencionales conocidos por el experto. Un dispersante preferido está compuesto por poli(ácidos acrílicos) y/o carboximetilcelulosas.

Alternativamente, la suspensión acuosa descrita anteriormente puede secarse, obteniendo de este modo el sólido (es decir, seco o que contiene tan poca agua que no está en forma líquida), al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, en forma de gránulos o polvo.

El al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, puede tener diferentes formas de partícula, tales como, por ejemplo, la forma de rosas, pelotas de golf y/o cerebros.

Además, en una realización preferida, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, tiene un área superficial específica BET de 20,0 m²/g a 450,0 m²/g, preferiblemente de 20,0 m²/g a 250,0 m²/g, más preferiblemente de 30,0 m²/g a 160,0 m²/g, incluso más preferiblemente de 40,0 m²/g a 150,0 m²/g, y lo más preferiblemente de 50,0 m²/g a 140,0 m²/g, medido mediante el uso de nitrógeno y el método BET según la norma ISO 9277 77. El área superficial específica BET, en el sentido de la presente invención, se define como el área superficial de las partículas dividida por la masa de las partículas. Tal como se usa en ese documento, el área superficial específica se mide mediante adsorción usando la isoterma BET (norma ISO 9277:2010) y se especifica en m²/g.

Según una realización, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, comprende partículas que tienen un diámetro de grano mediano en volumen d_{50} (vol) de 1 a 50 μm , preferiblemente de 1 a 45 μm , más preferiblemente de 2 a 30 μm , incluso más preferiblemente de 3 a 15 μm , y lo más preferiblemente de 4 a 12 μm , medido mediante un aparato Malvern Mastersizer 2000.

Adicional o alternatively, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, comprende partículas que tienen un diámetro de grano d_{98} (vol) menor o igual a 40,0 μm , preferiblemente menor o igual a 30,0 μm , más preferiblemente menor o igual a 25,0 μm , aún más preferiblemente menor o igual a 20,0 μm , más preferiblemente menor o igual a 19,0 μm . Preferiblemente, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, comprende partículas que tienen un diámetro de grano d_{98} (vol) en el intervalo de 5,0 a 40 μm , preferiblemente de 6 a 30 μm , más preferiblemente de 7,0 a 25,0 μm , aún más preferiblemente de 10,0 a 20,0 μm , más preferiblemente de 11,0 a 19,0 μm .

El valor d_x representa el diámetro con respecto al cual el x% de las partículas tienen diámetros inferiores a d_x . Esto significa que el valor d_{98} es el tamaño de partícula al que el 98% de todas las partículas son más pequeñas. El valor d_{98} también se denomina "corte superior". Los valores d_x se pueden dar en volumen o en porcentaje en peso. El valor d_{50} (en peso), por lo tanto, es el tamaño de partícula mediano en peso, es decir, el 50% en peso de todos los granos son más pequeños que este tamaño de partícula, y el valor d_{50} (vol) es el tamaño de partícula mediano en volumen, es decir, el 50% en volumen de todos los granos son más pequeños que este tamaño de partícula.

Se evaluó el diámetro de grano mediano en volumen d_{50} mediante el uso de un sistema de difracción láser Malvern Mastersizer 2000. El valor d_{50} o d_{98} , medido mediante el uso de un sistema de difracción láser Malvern Mastersizer 2000, indica un valor de diámetro tal que el 50% o el 98% en volumen, respectivamente, de las partículas tienen un diámetro menor que este valor. Los datos brutos obtenidos mediante la medición se analizan según la teoría de Mie, con un índice de refracción de partículas de 1,57 y un índice de absorción de 0,005.

El diámetro de grano mediano en peso se determina mediante el método de sedimentación, que es un análisis del comportamiento de sedimentación en un campo gravimétrico. La medición se realiza con un aparato Sedigraph™ 5100 o 5120, Micromeritics Instrument Corporation. El método y el instrumento son conocidos para el experto en la técnica, y se usan habitualmente para determinar el tamaño de grano de rellenos y pigmentos. La medición se lleva a cabo en una disolución acuosa de Na₄P₂O₇ al 0,1% en peso. Las muestras se dispersaron mediante el uso de un agitador de alta velocidad y se sonicaron.

Los procedimientos e instrumentos son conocidos para el experto en la técnica, y se usan habitualmente para determinar el tamaño de grano de rellenos y pigmentos.

El volumen específico de los poros se mide mediante el uso de una medición de porosimetría de intrusión de mercurio usando un porosímetro de mercurio Micromeritics Autopore V 9620 que tiene una presión aplicada máxima de mercurio de 414 MPa (60.000 psi), equivalente a un diámetro de garganta de Laplace de 0,004 μm (~nm). El tiempo de equilibrio usado en cada etapa de presión es de 20 segundos. El material de la muestra se sella en una cámara de 5 cm³ del penetrómetro de polvo para el análisis. Los datos se corrigen con respecto a la compresión del mercurio, la expansión del penetrómetro y la compresión del material de muestra mediante el uso del programa informático Pore-Comp (Gane, P.A.C., Kettle, J.P., Matthews, G.P. y Riddgway, C.J., Void Space Structure of Compressible Polymer Spheres and Consolidated Calcium Carbonate Paper-Coating Formulations, Industrial and Engineering Chemistry Research, 35(5), 1996, págs. 1753-1764).

- El volumen total de los poros observado en los datos de intrusión acumulativos puede separarse en dos regiones con los datos de intrusión de 214 μm hasta aproximadamente 1-4 μm , lo que muestra que el empaquetamiento grueso de la muestra entre cualquier estructura aglomerada contribuye intensamente. Por debajo de estos diámetros se encuentra el empaquetamiento fino entre partículas de las propias partículas. Si también tienen poros intrapartículas, entonces esta región parece bimodal, y tomando el volumen específico de los poros penetrado por el mercurio en los poros más finos que el punto de inflexión modal, es decir, más finos que el punto bimodal de inflexión, se define el volumen específico de los poros intrapartículas. La suma de estas tres regiones da el volumen total de los poros del polvo, pero depende intensamente de la compactación/sedimentación de la muestra original del polvo en el extremo de los poros gruesos de la distribución.
- Tomando la primera derivada de la curva de intrusión acumulativa, se revelan las distribuciones del tamaño de poro basadas en el diámetro de Laplace equivalente, que incluye inevitablemente la protección de los poros. Las curvas diferenciales muestran claramente la región de estructura de los poros de los aglomerados gruesos, la región de los poros interpartículas y la región de los poros intrapartículas, si están presentes. Conociendo el intervalo de diámetros de los poros intrapartículas es posible restar el volumen de los poros interpartículas e interaglomerados restante del volumen total de los poros para proporcionar el volumen de los poros deseado de los poros internos solo en términos del volumen de los poros por unidad de masa (volumen específico de poros). El mismo principio de sustracción, por supuesto, se aplica para aislar cualquiera de las otras regiones de tamaños de poros de interés.
- Preferiblemente, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, tiene un volumen de poro específico de intrusión intrapartícula dentro del intervalo de 0,15 a 1,35 cm^3/g , preferiblemente de 0,30 a 1,30 cm^3/g , y lo más preferiblemente de 0,40 a 1,25 cm^3/g , calculado a partir de la medición por porosimetría de intrusión de mercurio.
- El diámetro de poro del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, está preferiblemente en un intervalo de 4 a 500 nm, más preferiblemente en un intervalo de entre 20 y 80 nm, especialmente de 30 a 70 nm, por ejemplo 50 nm, determinado mediante medición por porosimetría de mercurio.
- El tamaño de poro intrapartícula del carbonato de calcio tratado mediante reacción superficial está preferiblemente en un intervalo de 0,004 a 1,6 μm , más preferiblemente en un intervalo de 0,005 a 1,3 μm , especialmente preferiblemente de 0,006 a 1,15 μm , y lo más preferiblemente de 0,007 a 1,0 μm , determinado mediante medición por porosimetría de mercurio.
- Según una realización preferida, los poros intrapartículas y/o interpartículas del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, son huecos y, por lo tanto, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, está descargado. En otras palabras, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, no se usa como agente portador.
- El al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, es decir, el al menos un material que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético funcionalizado, puede estar en forma de polvo fino o polvo, y preferiblemente está en forma de polvo.
- Un requisito adicional de la presente invención es que la forma farmacéutica comprenda al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente.
- La expresión "al menos una" resina polimérica extruida fundida en caliente significa que puede haber presentes uno o más tipos de resina polimérica extruida fundida en caliente en la forma farmacéutica de la invención.
- Por consiguiente, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente puede ser un tipo de resina polimérica extruida fundida en caliente. Alternativamente, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente puede ser una mezcla de dos o más tipos de resinas poliméricas extruidas fundidas en caliente. Por ejemplo, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente puede ser una mezcla de dos o tres tipos de resinas poliméricas extruidas fundidas en caliente. Preferiblemente, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente es un tipo de resina polimérica extruida fundida en caliente.
- Se aprecia que la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente según la presente invención no se limita a un material de resina específico, siempre que la resina polimérica se extruya por fusión en caliente, es decir, la resina polimérica sin procesar debe ser adecuada para procesarse mediante extrusión por fusión en caliente. Además, se prefiere que la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente sea adecuada para el uso final deseado, por ejemplo, esté aprobada para el consumo humano y/o animal. Por ejemplo, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente es una resina aprobada para uso médico.
- En una realización, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente se selecciona del grupo que comprende polietileno, poliestireno, poli(cloruro de vinilo), poliamida 66 (nailon), policaprolactama, policaprolactona,

polímeros acrílicos, acrilonitrilo butadieno estireno, polibencimidazol, policarbonato, poli(óxido/sulfuro de fenileno), polipropileno, teflón, poli(ácido láctico), polímero basado en poli(ácido láctico), poliéster alifático tal como polihidroxibutirato, poli-3-hidroxibutirato (P3HB), polihidroxivalerato, copolímero de polihidroxibutirato-polihidroxivalerato, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato), poligliconato, poli(dioxanona) y mezclas de los mismos.

- 5 En una realización, la forma farmacéutica puede estar destinada al consumo por animales o seres humanos. Por lo tanto, la resina polimérica extruida fundida en caliente puede seleccionarse ventajosamente de una resina polimérica que se sabe que está destinada a tal uso.

- 10 En una realización, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente es, por tanto, preferiblemente una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente. El término resina polimérica biodegradable se refiere a una resina polimérica que es capaz de descomponerse con la ayuda de los fluidos corporales, las bacterias u otros organismos vivos, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, sin producir productos de descomposición tóxicos o nocivos.

- 15 El término resina polimérica "biocompatible", en el sentido de la presente solicitud, se refiere a una resina de polímero que no causa o provoca reacciones dentro del cuerpo humano o animal, por ejemplo, no se observa(n) respuesta(s) tóxica(s) o alérgica(s) a la resina polimérica biocompatible.

En una realización, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente es una resina polimérica biodegradable y biocompatible extruida fundida en caliente. Alternativamente, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente es una resina polimérica biodegradable o biocompatible extruida fundida en caliente.

- 20 Si la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente es una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, la resina polimérica extruida fundida en caliente se selecciona preferiblemente del grupo que comprende policaprolactona, poli(ácido láctico), polímero basado en poli(ácido láctico), poliéster alifático tal como polihidroxibutirato, poli-3-hidroxibutirato (P3HB), polihidroxivalerato, copolímero de polihidroxibutirato-polihidroxivalerato, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato), poligliconato, poli(dioxanona) y mezclas de los mismos.

- 25 Preferiblemente, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, más preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, se selecciona del grupo que comprende policaprolactona, poli(ácido láctico), polímero basado en poli(ácido láctico) y mezclas de los mismos.

Por ejemplo, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, es policaprolactona.

- 30 La al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente puede prepararse de una manera bien conocida y está(n) disponible(s) comercialmente de diferentes fabricantes. Por ejemplo, la policaprolactona de calidad médica está disponible como Capa™ 6506 de Perstorp, Suecia.

- 35 En una realización de la presente invención, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente tiene una temperatura de fusión T_m de más de 40 °C, más preferiblemente en el intervalo de 40 a 200 °C, y lo más preferiblemente de 40 a 170 °C.

- 40 Además, se aprecia que la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente puede seleccionarse de las resinas poliméricas que tienen un amplio espectro de índice de fluidez en estado fundido. En general, se prefiere que la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente tenga un índice de fluidez MFR (160 °C, 2,16 kg) medido según la norma ISO 1133 de 1,0 a 120,0 g/10 min, preferiblemente de 2,0 a 100,0 g/10 min. Por ejemplo, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente tiene un índice de fluidez MFR (160 °C, 2,16 kg) medido según la norma ISO 1133 de 2,1 a 40,0 g/10 min o de 2,3 a 35,0 g/10 min.

Por ejemplo, la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, preferiblemente policaprolactona, tiene un índice de fluidez MFR (160 °C, 2,16 kg) medido según la norma ISO 1133 de 2,0 a 100,0 g/10 min, preferiblemente de 2,3 a 35,0 g/10 min y lo más preferiblemente de 2,3 a 15,0 g/10 min.

- 45 No hay una limitación específica sobre el peso molecular de la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente usada en esta invención. Sin embargo, el peso molecular promedio en peso de la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente está preferiblemente en el intervalo de 20 000 a 5 000 000 g/mol, preferiblemente en el intervalo de 20 000 a 1 000 000 g/mol, y lo más preferiblemente en el intervalo de 20 000 a 500 000 g/mol, por ejemplo, en el intervalo de 20 000 a 400 000 g/mol o en el intervalo de 30 000 a 250 000 g/mol. Si
50 el peso molecular promedio en peso es menor que el intervalo mencionado anteriormente, la resistencia mecánica (resistencia a la tracción, resistencia al impacto) de la composición polimérica es demasiado baja. Se describen resinas poliméricas que tienen un peso molecular promedio en peso de hasta 5 000 000 g/mol, por ejemplo, en el documento EP 2 272 536.

- 55 El peso molecular promedio en peso de la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, preferiblemente policaprolactona, está preferiblemente en el intervalo de 20 000 a 400 000 g/mol,

preferiblemente en el intervalo de 30 000 a 300 000 g/mol, y lo más preferiblemente en el intervalo de 30 000 a 250 000 g/mol, por ejemplo, en el intervalo de 40 000 a 100 000 g/mol.

Los ejemplos de resinas basadas en poli(ácido láctico) incluyen los copolímeros de ácido láctico y las mezclas de poli(ácidos lácticos).

- 5 Si la resina basada en poli(ácido láctico) es un copolímero, la resina basada en poli(ácido láctico) puede comprender otros componentes de copolímero además del ácido láctico. Los ejemplos del componente de copolímero adicional incluyen ácido hidroxibutírico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido hidroxivalérico, ácido 3-hidroxivalérico y ácido cítrico.

- 10 El peso molecular promedio en peso de la resina basada en poli(ácido láctico) está preferiblemente en el intervalo de 20 000 a 400 000 g/mol, preferiblemente en el intervalo de 30 000 a 300 000 g/mol y lo más preferiblemente en el intervalo de 30 000 a 250 000 g/mol. Adicional o alternatively, la resina basada en poli(ácido láctico) tiene un índice de fluidez MFR (210 °C; 2,16 kg) medido según la norma ISO 1133 de 1,0 a 120,0 g/10 min, preferiblemente de 2,0 a 100,0 g/10 min, más preferiblemente de 2,3 a 35,0 g/10 min y lo más preferiblemente de 2,5 a 15,0 g/10 min.

- 15 En una realización de la presente invención, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, es un poliéster alifático seleccionado de polihidroxibutirato, poli-3-hidroxibutirato (P3HB), polihidroxivalerato, copolímero de polihidroxibutirato-polihidroxivalerato, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato), y mezclas de los mismos.

- 20 El peso molecular promedio en peso del poliéster alifático está preferiblemente en el intervalo de 20 000 a 400 000 g/mol, preferiblemente en el intervalo de 30 000 a 300 000 g/mol y lo más preferiblemente en el intervalo de 30 000 a 250 000 g/mol. Adicional o alternatively, el poliéster alifático tiene un índice de fluidez MFR (210 °C, 2,16 kg) medido según la norma ISO 1133 de 1,0 a 120,0 g/10 min, preferiblemente de 2,0 a 100,0 g/10 min, más preferiblemente de 2,3 a 35,0 g/10 min y lo más preferiblemente de 2,5 a 15,0 g/10 min.

En una realización de la presente invención, la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, es un poligliconato, poli(dioxanona) y mezclas de los mismos.

- 25 El peso molecular promedio en peso del poligliconato y/o la poli(dioxanona) está preferiblemente en el intervalo de 20 000 a 400 000 g/mol, preferiblemente en el intervalo de 30 000 a 300 000 g/mol y lo más preferiblemente en el intervalo de 30 000 a 250 000 g/mol. Adicional o alternatively, el poligliconato y/o la poli(dioxanona) tiene un índice de fluidez MFR (210 °C, 2,16 kg) medido según la norma ISO 1133 de 1,0 a 120,0 g/10 min, preferiblemente de 2,0 a 100,0 g/10 min, más preferiblemente de 2,3 a 35,0 g/10 min y lo más preferiblemente de 2,5 a 15,0 g/10 min.

- 30 La presente forma farmacéutica comprende la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, en una cantidad de al menos un 5% en peso, es decir, del 5 al 95% en peso, basado en el peso total de la forma farmacéutica. Preferiblemente, la forma farmacéutica comprende la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, en una cantidad del 20 al 80% en peso, basado en el peso total de la forma farmacéutica. Más preferiblemente, la forma farmacéutica comprende la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, en una cantidad del 30 al 70% en peso, basado en el peso total de la forma farmacéutica.

- 40 Un requisito adicional de la presente invención es que la forma farmacéutica comprenda el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado y la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, de manera que la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95. Preferiblemente, la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 80:20 a 20:80, más preferiblemente de 70:30 a 30:70, y lo más preferiblemente de 60:40 a 40:60. Por ejemplo, la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) es de aproximadamente 50:50.

- 50 Se requiere además que el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado esté disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente. Por ejemplo, el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está dispersado uniformemente en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente la al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente.

Por lo tanto, se aprecia que la forma farmacéutica comprende

- 55 a) al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC), preferiblemente al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC) natural y/o sintético, que es un producto de

reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa,

- 5 b) al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente,

en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95,

- 10 en donde la forma farmacéutica está en forma de un polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

En una realización, la forma farmacéutica consiste en

- 15 a) al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC), preferiblemente al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC) natural y/o sintético, que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa, y

b) al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente,

- 20 en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95,

- 25 en donde la forma farmacéutica está en forma de un polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

Se prefiere que la forma farmacéutica comprenda además al menos un agente activo y/o agente inactivo.

Por tanto, en una realización, la forma farmacéutica comprende, preferiblemente consiste en,

- 30 a) al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC), preferiblemente al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC) natural y/o sintético, que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa,

b) al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, y

- 35 c) al menos un agente activo y/o agente inactivo,

en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95,

- 40 en donde la forma farmacéutica está en forma de un polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

La expresión "al menos un" agente activo y/o agente inactivo significa que la forma farmacéutica comprende uno o más agente(s) activo(s) y/o agente(s) inactivo(s).

- 45 Según una realización de la presente invención, la forma farmacéutica comprende solo un agente activo o un agente inactivo. Según otra realización de la presente invención, la forma farmacéutica comprende una mezcla de dos o más agente(s) activo(s) y/o agente(s) inactivo(s). Por ejemplo, la forma farmacéutica comprende una mezcla de dos o tres agente(s) activo(s) y/o agente(s) inactivo(s).

Preferiblemente, la forma farmacéutica comprende sólo un agente activo o un agente inactivo.

El agente activo y/o el agente inactivo se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende agentes farmacéuticamente activos, nutracéuticos, aditivos alimentarios, aditivos cosméticos y mezclas de los mismos

- 50 Debe observarse que el al menos un agente activo y/o agente inactivo puede ser cualquier compuesto conocido por

el experto.

El al menos un agente farmacéuticamente activo se selecciona preferiblemente del grupo que comprende agentes farmacéuticamente activos de origen sintético, origen semisintético, origen natural y combinaciones de los mismos.

- 5 Por tanto, un agente farmacéuticamente activo se refiere a agentes farmacéuticamente activos que son de origen sintético, origen semisintético, origen natural y combinaciones de los mismos.

Está dentro de la comprensión del experto en la técnica que los métodos de conversión y activación mencionados son de mero carácter ilustrativo, y no pretenden ser de carácter limitante.

Debe observarse que el al menos un agente farmacéuticamente activo puede ser cualquier compuesto conocido por el experto.

- 10 Los agentes farmacéuticamente activos, por tanto, incluyen cualquier compuesto que proporcione propiedades profilácticas y/o terapéuticas cuando se administra a seres humanos y/o animales. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los principios activos farmacéuticos, principios activos terapéuticos, principios activos veterinarios, nutracéuticos y reguladores del crecimiento.

- 15 Por ejemplo, el al menos un agente activo y/o agente inactivo, preferiblemente el al menos un agente farmacéuticamente activo, es un agente antisarro. Los agentes antisarro útiles en la presente invención incluyen los fosfatos. Los fosfatos incluyen los pirofosfatos, polifosfatos, polifosfonatos y las mezclas de los mismos. Los pirofosfatos están entre los fosfatos más conocidos para su uso en los productos de cuidado dental. Los iones pirofosfato suministrados a los dientes derivan de sales de pirofosfato. Las sales de pirofosfato útiles en la presente forma farmacéutica incluyen las sales de pirofosfato de metales dialcalinos, sales de pirofosfato de metales tetraalcalinos y las mezclas de las mismas. Se prefiere el 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, así como las hidratadas. Los fosfatos anticálculos incluyen los pirofosfatos de potasio y sodio; tripolifosfato de sodio; difosfonatos, tales como etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato; 1-azacicloheptan-1,1-difosfonato; y difosfonatos de alquilo lineales; ácidos carboxílicos lineales y citrato de sodio y zinc.

- 25 Los agentes que pueden usarse en lugar de o en combinación con la sal de pirofosfato anterior incluyen materiales tales como polímeros aniónicos sintéticos que incluyen poliácridatos y copolímeros de anhídrido o ácido maleico y metil vinil éter, por ejemplo, Gantrez, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE. UU. número 4.627.977, de Gaffar et al., incorporada en la presente memoria como referencia en su totalidad en cuanto a la descripción de tales agentes, así como por ejemplo poli(ácido aminopropanosulfónico) (AMPS), citrato de zinc trihidratado, polifosfatos, por ejemplo tripolifosfato y hexametáfosfato, difosfonatos, por ejemplo EHDP y AMP, polipéptidos, tales como poli(ácido aspártico) y poli(ácido glutámico), y mezclas de los mismos.

- 35 También se pueden usar agentes antimicrobianos como el al menos un agente activo y/o agente inactivo. Tales agentes pueden incluir, pero sin limitación, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, comúnmente denominado triclosán, clorhexidina, alexidina, hexetidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, salicilamida, bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino, preparaciones de niacina; agentes con iones cinc/estannoso; antibióticos tales como AUGMENTIN, amoxicilina, tetraciclina, desoxicilina, minociclina y metronidazol; y análogos, derivados y sales de los agentes antimicrobianos anteriores y mezclas de los mismos.

- 40 También se pueden usar agentes antiinflamatorios como el al menos un agente activo y/o agente inactivo, preferiblemente el al menos un agente farmacéuticamente activo. Tales agentes pueden incluir, pero sin limitación, agentes antiinflamatorios no esteroideos o AINE, tales como derivados de ácido propiónico; derivados de ácido acético; derivados de ácido fenámico; derivados de ácido bifenilcarboxílico; y oxicamas. Todos estos AINE se describen completamente en la patente de EE. UU. número 4.985.459 de Sunshine et al., en cuanto a la descripción de dichos AINE. Los 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 mezclas de los mismos.

También son útiles los fármacos antiinflamatorios esteroideos tales como hidroclortisona y similares, y los inhibidores de COX-2 tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib o las mezclas de los mismos. Se pueden usar mezclas de cualquiera de los antiinflamatorios anteriores.

- 50 Otros materiales que pueden usarse como el al menos un agente activo y/o agente inactivo, preferiblemente el al menos un agente farmacéuticamente activo, incluyen los productos para la boca y la garganta comúnmente conocidos. Estos productos incluyen, pero sin limitación, agentes respiratorios superiores tales como fenilefrina, difenhidramina, dextrometorfano, bromhexina y clorfeniramina, agentes gastrointestinales tales como famotidina, loperamida y simeticona, antifúngicos tales como nitrato de miconazol, antibióticos y analgésicos tales como cetoprofeno y flurbuprofeno.

El al menos un agente activo y/o agente inactivo también se puede seleccionar 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, cloruro de benzalconio, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol beta-feniletílico, cloruro de cetilpiridinio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico y sus sales; y agentes quelantes, tales como EDTA; y galatos, tales como galato de propilo.

- 5 El al menos un agente activo y/o agente inactivo también se puede seleccionar de vitaminas, tales como vitaminas B, C y E; minerales, tales como fluoruros, especialmente fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio y fluoruro estannoso; desodorizantes, tales como zinc y ciclodextrinas; propelentes, tales como 1,1,2,2-tecafluoroetano (HFC-134a), opcionalmente licuados, y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC-227), opcionalmente licuado.

- 10 El al menos un agente activo y/o agente inactivo, preferiblemente el al menos un agente farmacéuticamente activo, también se puede seleccionar 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, hidrato de óxido de aluminio en combinación con óxido de magnesio, carbonato de calcio en combinación con hidróxido de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de sodio dihidroxialuminio, óxido de magnesio, glitazonas, metformina tal como metformina HCl, clorpromazina, dimenhidrinato, domperidona, meclozina, metoclopramida, odansetrón, prednisolona, prometazina, acrivastina, cetirizina, cinarizina, clemastina, ciclizina, desloratadina, dexchlorfeniramina, dimenhidrinato, ebastina, fexofenadina, ibuprofeno, levolevopropiridina, loratadina, meclozina, mizolastina, prometazina, miconazol, vitamina B12, ácido fólico, ferrocompuestos, vitamina C, diacetato de clorhexidina, fluoruro, decapeptido KSL, fluoruro de aluminio, calcio aminoquelado, fluoruro de amonio, fluorosilicato 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 cetilpiridinio, clorhexidina, digluconato de clorhexidina, cloruro de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, fosfopéptido de caseína CPP, hexetidina, fluoruro de octadecentil amonio, fluorosilicato de potasio, cloruro de potasio, monofluorofosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, fluoruro de sodio, fluorosilicato de sodio, monofluorofosfato de sodio, tripolifosfato de sodio, fluoruro estannoso, dihidrofluoruro de estearil trihidroxietil propilendiamina, cloruro de estroncio, pirofosfato de tetrapotasio, pirofosfato de tetrasodio, ortofosfato de tripotasio, ortofosfato de trisodio, ácido algínico, hidróxido de aluminio, bicarbonato sódico, sildenafil, tadalafil, vardenafil, yohimbina, cimetidina, nizatidina, ranitidina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, acetilcisteína, bromhexina, codeína, dextrometorfano, difenhidramina, noscapina, fenilpropanolamina, vitamina D, simvastatina, bisacodilo, lactitol, lactulosa, óxido de magnesio, picosulfato sódico, glicósidos de Senna, 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, triamcinolonacetona, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridilo, clorhexidina, fluoruro, lidocaína, anfotericina, miconazol, nistatina, aceite de pescado, Ginkgo biloba, ginseng, jengibre, equinácea, Serenoa repens, cetirizina, levocetirizina, loratadina, diclofenaco, flurbiprofeno, acrivastina pseudoefedrina, loratadina pseudoefedrina, glucosamina, ácido hialurónico, decapeptido KSL-W, decapeptido KSL, resveratrol, misoprostol, bupropión, ondansetrón HCl, esomeprazol, 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, lovastatina, ácido nicotínico, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, pilocarpina, naproxeno, alendronato, etidronato, raloxifeno, risedronato, benzodiacepinas, disulfiram, naltrexona, buprenorfina, codeína, dextropropoxifeno, fentanilo, hidromorfona, cetobemidona, cetoprofeno, metadona, morfina, naproxeno, nicomorfina, oxicodona, petidina, tramadol, amoxicilina, ampicilina, azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, dioxidociclina, 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, amlopipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamilo, finasterida, minoxidil, cocaína, buprenorfina, clonidina, metadona, naltrexona, antagonistas de calcio, clonidina, ergotamina, β -bloqueadores, aceclofenaco, celecoxib, dexprofeno, etodolaco, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meloxicam, nabumetona, oiroxicam, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, ácido tiaprofénico, ácido tolfenámico, aripiprazol, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, flupentixol, flufenazina, haloperidol, carbonato de litio, citrato de litio, melperona, penfluridol, periciazina, perfenazina, pimozida, pipamperona, proclorperazina, risperidona, tioridizina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, opio, benzodiacepinas, hidroxina, meprobamato, fenotiazina, aminoacetato de aluminio, esomeprazol, famotidina, óxido de magnesio, nizatida, omeprazol, pantoprazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, anfetamina, atenolol, fumarato de bisoprolol, metoprolol, metoprolol, pindolol, propanolol, auranofina y bendazac.

Otros ejemplos de al menos un agente activo y/o agente inactivo útiles, preferiblemente al menos un agente farmacéuticamente activo, incluyen los agentes seleccionados de los grupos terapéuticos que comprenden: analgésicos, anestésicos, antipiréticos, antiálgicos, antiarrítmicos, inhibidores del apetito, antifúngicos, antiinflamatorios, broncodilatadores, fármacos cardiovasculares, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, antiinfecciosos, psicotrópicos, antimaníacos, estimulantes, antihistamínicos, laxantes, descongestionantes, sedantes gastrointestinales, agentes para la disfunción sexual, desinfectantes, antidiarreicos, sustancias antianginosas, vasodilatadores, agentes antihipertensivos, vasoconstrictores, agentes para el tratamiento de migrañas, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, anticoagulantes, agentes

antitrombóticos, hipnóticos, sedantes, antieméticos, antináuseas, anticonvulsivos, agentes neuromusculares, hiper e hipoglucémicos, tiroideos y antitiroideos, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, agentes antiobesidad, anoréticos, espasmolíticos, agentes anabólicos, agentes eritropoyéticos, antiasmáticos, expectorantes, antitusivos, mucolíticos, agentes antiúricémicos, vehículos dentales, refrescantes bucales, antiácidos, antidiuréticos, antifatulentos, β -bloqueantes, blanqueadores dentales, enzimas, coenzimas, proteínas, potenciadores de la energía, fibra, probióticos, prebióticos, agentes antimicrobianos, NSAID, antitusivos, descongestionantes, antihistamínicos, expectorantes, antidiarreicos, antagonistas de hidrógeno, inhibidores de la bomba de protones, depresores no selectivos generales del SNC, estimulantes no selectivos generales del SNC, fármacos selectivos modificadores de la función del SNC, antiparkinsonianos, narcóticos analgésicos, analgésicos antipiréticos, psicofármacos y agentes para la disfunción sexual.

Los ejemplos del al menos un agente activo y/o agente inactivo útiles también pueden incluir: glicomacropéptido de caseína (CGMP), triclosán, cloruro de cetilpiridinio, 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, edisilato de caramifeno, mentol, bromhidrato de dextrometorfano, clorhidrato de teobromina, clorhidrato de clorfendianol, clorhidrato de pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, sulfato de pseudoefedrina, maleato de bromfeniramina, maleato de clorfeniramina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, maleato de dexclorfeniramina, hidrocloreto de defenhidramina, hidrocloreto de difenpiralida, maleato de azatadina, citrato de difenhidramina, succinato de doxilamina, hidrocloreto de prometazina, maleato de pirilamina, citrato de tripelenamina, hidrocloreto de triprolidina, acrivastina, loratadina, bromfeniramina, dexbromfenamina, guaifenesina, ipecac, yoduro potásico, hidrato de terpina, loperamida, famotidina, ranitidina, omeprazol, lansoprazol, alcoholes alifáticos, barbituratos, cafeína, estircina, picrotoxina, pentilenotetrazol, fenihidantoína, fenobarbital, primidona, carbamazapina, etoxsuximida, metsuximida, fensuximida, trimetadiona, diazepam, benzodiacepinas, fenacemida, feneturida, acetazolamida, sultiam, bromuro, levodopa, amantadina, morfina, heroína, hidromorfona, metopon, oximorfona, levofanol, codeína, hidrocodona, xicodona, nalorfina, naloxona, naltrexona, salicilatos, fenilbutazona, indometacina, fenacetina, clorpromazina, metotrimoprazina, haloperidol, clozapina, reserpina, imipramina, tranilcipromina, fenelzina, litio, citrato de sildenafil, tadalafil y vardenafil CL.

Los ejemplos de al menos un agente activo y/o agente inactivo útiles pueden incluir ingredientes activos seleccionados de los grupos de inhibidores de ACE, fármacos antianginosos, antiarrítmicos, antiasmáticos, antiolesterolémicos, analgésicos, anestésicos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, preparaciones antidiarreicas, antidotos, antihistamínicos, fármacos antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antipépticos, antimaníacos, antináuseas, agentes anti-ictus, preparaciones antitiroideas, fármacos antitumorales, agentes antivirales, fármacos para el acné, alcaloides, preparaciones de aminoácidos, antitusivos, fármacos antiúricémicos, fármacos antivirales, preparaciones anabólicas, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, modificadores de la respuesta biológica, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de colinesterasas, anticonceptivos, descongestionantes, suplementos dietéticos, agonistas del receptor de dopamina, agentes de control de la endometriosis, enzimas, terapias para la disfunción eréctil tales como citrato de sildenafil, que se comercializa actualmente como Viagra™, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios homeopáticos, hormonas, agentes de tratamiento de la hipercalcemia e hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones para la migraña, tratamientos para los mareos, relajantes musculares, agentes de tratamiento de la obesidad, preparaciones para los osteoporosis, agentes oxitócicos, parasimpáticos, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, adyuvantes para dejar de fumar tales como bromocriptina, simpáticos, preparaciones contra los temblores, agentes del tracto urinario, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas de intercambio iónico, antipiréticos, inhibidores del apetito, expectorantes, agentes ansiolíticos, agentes antiulcerosos, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, tratamientos para la migraña, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, anticoagulantes, fármacos antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, antináuseas, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiperglucémicos e hipoglucémicos, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, fármacos antiobesidad, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, antitusivos, mucolíticos, fármacos modificadores genéticos y del ADN, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de al menos un agente activo y/o agente inactivo útiles contemplados para su uso en la presente forma farmacéutica pueden incluir antiácidos, antagonistas de H₂ y analgésicos. Por ejemplo, las dosis de antiácido pueden prepararse mediante el uso de los ingredientes carbonato de calcio solo o en combinación con hidróxido de magnesio y/o hidróxido de aluminio. Además, los antiácidos pueden usarse en combinación con los antagonistas de H₂. Los analgésicos incluyen opiáceos y derivados de opiáceos, tales como oxycodona™, ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno y combinaciones de los mismos que pueden incluir opcionalmente cafeína.

Otro al menos un agente activo y/o agente inactivo útil para su uso en las realizaciones puede incluir antidiarreicos tales como Immodium™ AD, antihistamínicos, antitusivos, descongestivos, vitaminas y refrescantes bucales. También se contemplan para su uso en la presente memoria ansiolíticos tales como Xanax™; antipsicóticos tales como Clozaril™ y Handol™; antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, naproxeno sódico, Voltareno™ y

Lodina[™], antihistamínicos tales como la Claritina[™], Hismanal[™], Relafen[™], y Tavist[™]; antieméticos tales como Kytril[™] y Cesamet[™]; broncodilatadores tales como Bentolin[™], Proventil[™]; antidepresivos tales como Prozac[™], Zoloft[™], y Paxil[™]; antimigrañosos tales como Imigra[™], inhibidores de ACE tales como Vasotec[™], Capoten[™] y Zestril[™]; agentes anti-Alzheimer, tales como Nicergolina[™], y antagonistas de CaH tales como Procardia[™], Adalat[™], y Calan[™]. Los antagonistas de H2 populares que se contemplan para el uso en la presente invención incluyen cimetidina, hidrocloreuro de ranitidina, famotidina, nizatideno, ebrotidina, mifentidina, roxatidina, pinastidina y aceroxatidina.

Los ingredientes antiácidos activos pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes: hidróxido de aluminio, aminoacetato de dihidroxialuminio, ácido aminoacético, fosfato de aluminio, carbonato de sodio dihidroxialuminio, bicarbonato, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto, subnitrito de bismuto, subsalicilato de bismuto, fosfato de calcio, ion citrato (ácido o sal), ácido aminoacético, sulfato aluminato de magnesio hidratado, magaldrato, aluminosilicato de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, sólidos lácteos, 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 sales.

También se puede usar una variedad de productos nutracéuticos como el al menos un agente activo y/o agente inactivo, que incluyen virtualmente cualquier vitamina o mineral. Por ejemplo, se puede usar vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B6, vitamina B12, tiamina, riboflavina, biotina, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo, azufre, cloro, hierro, cobre, yodo, cinc, selenio, manganeso, colina, cromo, molibdeno, flúor, cobalto y combinaciones de los mismos. Se exponen ejemplos de los productos nutracéuticos que pueden usarse como al menos un agente activo y/o agente inactivo en las publicaciones de solicitudes de patentes de EE. UU. n.º 2003/0157213 A1, 2003/0206993 y 2003/0099741 A1.

También se pueden usar diversas plantas como el al menos un agente activo y/o agente inactivo, tales como aquellas con diversas propiedades de complemento medicinal o dietético. Las plantas son generalmente plantas aromáticas o partes de plantas y/o extractos de las mismas que se pueden usar medicinalmente o para saborizar. Las plantas adecuadas pueden usarse individualmente o en diversas mezclas. Las hierbas comúnmente usadas incluyen Echinacea, Hydrastis, caléndula, romero, tomillo, kava kava, aloe, sanguinaria, extracto de semilla de pomelo, cohosh negro, ginseng, guaraná, arándano rojo, Ginkgo biloba, hierba de San Juan, aceite de onagra, corteza de yohimbe, té verde, Ephedra sinica, maca, arándano, luteína y las combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo puede incluir, pero sin limitación, L-carnitina, colina, coenzima Q10, ácido alfa-lipoico, ácidos grasos omega-3, pepsina, fitasa, tripsina, lipasas, proteasas, celulasas y combinaciones de los mismos.

El al menos un agente activo y/o agente inactivo también puede incluir ácido ascórbico, ácido cítrico, aceite de romero, vitamina A, vitamina E, fosfato de vitamina E, tocoferoles, fosfato de di-alfa-tocoferilo, tocotrienoles, ácido alfa lipoico, ácido dihidrolipoico, xantofilas, beta criptoxantina, licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, betacaroteno, carotenos, carotenoides mixtos, polifenoles, flavonoides y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de productos fitoquímicos tales como carotenoides, clorofila, clorofilina, fibra, flavanoides, antocianinas, cianidina, delfinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina, flavanoles, catequina, epicatequina, epigallocatequina, epigallocatequingalato, teaflavinas, tearrubiginas, proantocianinas, flavonoles, quercetina, kaempferol, miricetina, isoramnetina, flavononas, hesperetina, naringenina, eriodictiol, tangetina, flavonas, apigenina, luteolina, lignanos, fitoestrógenos, resveratrol, isoflavonas, daidzeína, genisteína, gliciteína, isoflavonas de soja y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de analgésicos/anestésicos tales como mentol, fenol, hexilresorcinol, benzocaína, clorhidrato de diclonina, alcohol bencílico, alcohol salicílico y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de demulcentes tales como corteza de olmo resbaladizo, pectina, gelatina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de ingredientes antisépticos tales como cloruro de cetilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de decualinio y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de ingredientes antitusivos tales como clorhidrato de clofedanol, codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, dextrometorfano, bromhidrato de dextrometorfano, citrato de difenhidramina y clorhidrato de difenhidramina, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de agentes calmantes para la garganta tales como miel, propóleo, aloe vera, glicerina, mentol y combinaciones de los mismos. En otras realizaciones más, al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de antitusivos. Tales antitusivos pueden pertenecer a dos grupos: aquellos que alteran la textura o la producción de flema, tales como mucolíticos y expectorantes; y aquellos que inhiben el reflejo de la tos, tales como codeína (antitusivos narcóticos), antihistamínicos, dextrometorfano e isoproterenol (antitusivos no narcóticos). En algunas realizaciones, se pueden incluir ingredientes

de uno o ambos grupos.

En otras realizaciones más, el al menos un agente activo y/o agente inactivo puede ser un antitusivo seleccionado del grupo que comprende codeína, dextrometorfano, dextrorfan, difenhidramina, hidrocodona, noscapina, oxicodona, pentoxiverina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de antihistamínicos tales como acrivastina, azatadina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexbromfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, hidroxizina, meclizina, fenindamina, feniltoloxamina, prometazina, pirilamina, tripelenamina, triprolidina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de antihistamínicos no sedantes tales como astemizol, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de expectorantes como cloruro de amonio, guaifenesina, extracto de fluido de ipecac, yoduro de potasio y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de mucolíticos tales como acetilcisteína, ambroxol, bromhexina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de agentes analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios tales como acetaminofeno, aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, ceterolaco, nabumetona, naproxeno, piroxicam, cafeína y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de anestésicos locales tales como lidocaína, benzocaína, fenol, diclonina, benzonotato y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de descongestionantes nasales e ingredientes que proporcionan la sensación de aclaramiento nasal. En algunas realizaciones, tales descongestionantes nasales pueden incluir, pero sin limitación, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, oximetazolina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se puede seleccionar de ingredientes que proporcionan una sensación de aclaramiento nasal tal como mentol, alcanfor, borneol, efedrina, aceite de eucalipto, aceite de menta, salicilato de metilo, acetato de bornilo, aceite de lavanda, extractos de wasabi, extractos de rábano picante y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se puede proporcionar una sensación de aclaramiento nasal mediante aceites esenciales odoríferos, extractos de maderas, gomas, flores y otros productos botánicos, resinas, secreciones animales y materiales aromáticos sintéticos.

Por ejemplo, el al menos un agente activo y/o agente inactivo es metformina HCl.

Se aprecia que el al menos un agente activo y/o agente inactivo preferiblemente se carga(n) sobre o se mezcla(n) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). Es decir, el al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio comprende preferiblemente el al menos un agente activo y/o agente inactivo en su área superficial accesible. El término área superficial "accesible" de un material se refiere a la parte de la superficie del material que está en contacto con el al menos un agente activo y/o agente inactivo durante la carga o la mezcla.

Adicional o alternativamente, el al menos un agente activo y/o agente inactivo preferiblemente está(n) dispersado(s) en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). Es decir, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se dispersa en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente independientemente del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado. Por ejemplo, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) preferiblemente dispersado(s) uniformemente en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC).

En una realización, el al menos un agente activo y/o agente inactivo se carga(n) sobre o se mezcla(n) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), y el al menos un agente activo y/o agente inactivo se dispersa(n) en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). Se aprecia que el al menos un agente activo y/o agente inactivo cargado sobre o mezclado con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) y dispersado en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente puede ser igual o diferente.

Adicional o alternativamente, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) en forma de un núcleo que está cubierto al menos parcialmente por la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). En esta realización, el al menos un agente activo y/o agente inactivo preferiblemente está(n) en forma de un comprimido compactado. Se aprecia que esta disposición es especialmente preferida si se prepara un comprimido cubierto.

En una realización, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) en forma de un núcleo que está cubierto al menos parcialmente por la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), y el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) cargado(s) sobre o mezclado(s) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). Se aprecia que el al menos un agente activo y/o agente inactivo cargado sobre o mezclado con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) y que está en forma de un núcleo puede ser igual o diferente.

Adicional o alternatively, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) en forma de una capa que cubre al menos parcialmente un núcleo hecho de la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). En esta realización, el núcleo es preferiblemente un comprimido compactado.

- 5 En una realización, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) en forma de una capa que cubre al menos parcialmente un núcleo hecho de la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), y el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) cargado(s) sobre o mezclado(s) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). Se aprecia que el al menos un agente activo y/o agente inactivo cargado sobre o mezclado con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) y que está en forma de una capa que cubre al menos parcialmente un núcleo puede ser igual o diferente.

Adicional o alternatively, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) en forma de una estructura en capas de al menos dos capas, en donde al menos una capa está hecha de la resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC).

- 15 En una realización, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) en forma de una estructura en capas de al menos dos capas, en donde al menos una capa está hecha de la resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), y el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) cargado(s) sobre o mezclado(s) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). Se aprecia que el al menos un agente activo y/o agente inactivo cargado sobre o mezclado con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) y que está en forma de una estructura en capas puede ser igual o diferente.

Se prefiere que la forma farmacéutica comprenda además al menos un excipiente.

Por tanto, en una realización, la forma farmacéutica comprende, preferiblemente consiste en,

- 25 a) al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC), preferiblemente al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC) natural y/o sintético, que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa,
- 30 b) al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, y
- c) al menos un excipiente,

en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95,

- 35 en donde la forma farmacéutica está en forma de un polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

Por ejemplo, la forma farmacéutica comprende, preferiblemente consiste en,

- 40 a) al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC), preferiblemente al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC) natural y/o sintético, que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa,
- b) al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente,
- 45 c) al menos un agente activo y/o agente inactivo, y
- d) al menos un excipiente,

- 50 en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95,

en donde la forma farmacéutica está en forma de un polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

La expresión "al menos un" excipiente significa que la forma farmacéutica comprende uno o más excipiente(s).

Según una realización de la presente invención, la forma farmacéutica comprende solo un excipiente. Según otra realización de la presente invención, la forma farmacéutica comprende una mezcla de dos o más excipiente(s). Por ejemplo, la forma farmacéutica comprende una mezcla de dos o tres excipiente(s).

- 5 Preferiblemente, la forma farmacéutica comprende sólo un excipiente.

Por ejemplo, el al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende disgregantes, lubricantes, lubricantes de fase interna, lubricantes de fase externa, modificadores de impacto, plastificantes, ceras, estabilizantes, pigmentos, agentes colorantes, agentes perfumantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes aromatizantes, edulcorantes, mejoradores de la sensación bucal, aglutinantes, diluyentes, agentes formadores de película, adhesivos, tampones, adsorbentes, agentes enmascaradores del olor y mezclas de los mismos.

Está dentro de la comprensión del experto en la técnica que los excipientes mencionados son de mero carácter ilustrativo, y no pretenden ser de carácter limitante.

- 15 Preferiblemente, la forma farmacéutica según la presente invención comprende al menos un disgregante seleccionado del grupo que comprende gomas de celulosa modificadas, polivinilpirrolidonas reticuladas insolubles, glicolatos de almidón, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona, ésteres de alquil-, hidroxialquil-, carboxialquil-celulosa, alginatos, celulosa microcristalina y sus formas polimórficas, resinas de intercambio iónico, gomas, quitina, quitosano, arcillas, goma de gelano, copolímeros de polacrilina reticulados, agar, gelatina, dextrinas, polímeros de ácido acrílico, carboximetilcelulosa sódica/cálcica, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca o mezclas de los mismos.

- 20 Los ejemplos de disgregantes adecuados son: Ac-Di-Sol®, FMC, USA, que es una goma de celulosa modificada; Kollidon®CL, BASF, Alemania, que es una polivinilpirrolidona reticulada insoluble; Vivastar®, JRS, Alemania, que es un glicolato de almidón sódico; MCC Polymorph II (MCC SANAQ Burst®), Pharmatrans Sanaq AG, Suiza, que es un polímero cristalino estable tipo II de celulosa microcristalina, MCC SANAQ 102 como celulosa microcristalina convencional (MCC).

- 25 En una realización, el al menos un excipiente es un lubricante, preferiblemente un lubricante de fase interna y/o un lubricante de fase externa, preferiblemente al menos un lubricante de fase interna. Alternativamente, el al menos un excipiente es al menos un lubricante de fase interna y un lubricante de fase externa.

- 30 Dicho al menos un lubricante de fase interna puede seleccionarse del grupo que comprende ésteres de sorbitán de ácidos grasos y aceite de ricino hidrogenado polioxiethylado (por ejemplo, el producto vendido con el nombre comercial CREMOPHOR®), copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, los productos comercializados con los nombres comerciales PLURONIC® y POLOXÁMERO®), éteres de alcoholes grasos de polioxiethyleno, ésteres de ácidos grasos de polioxiethyleno sorbitán, ésteres de sorbitán de ácidos grasos y ésteres de ácidos esteáricos de polioxiethyleno, alcohol esteárico, dibehenato de glicerol, estearilfumarato de sodio, diestearato de glicerol y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, dicho al menos un lubricante de fase interna es estearilfumarato de sodio.

- 40 Dicho al menos un lubricante de fase externa se puede seleccionar del grupo que comprende lecitina, estearato de polioxiethyleno, ésteres de ácidos grasos de polioxiethylensorbitán, sales de ácidos grasos, ésteres de ácidos mono y diacetiltartáricos 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, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, sílice coloidal, talco y combinaciones de los mismos.

Preferiblemente, dicho al menos un lubricante de fase externa es estearato de magnesio y/o calcio, más preferiblemente estearato de magnesio.

- 45 En una realización, el al menos un excipiente es un plastificante. Se aprecia que los plastificantes reducen el punto de fusión del polímero para el proceso de extrusión por fusión en caliente y, por lo tanto, pueden usarse ventajosamente para preparar la resina polimérica extruida fundida en caliente. Por ejemplo, el plastificante puede ser un plastificante basado en citrato seleccionado del grupo que consiste en citrato de trietilo (TEC), citrato de tributilo (TBC), citrato de acetiltributilo (ATC), citrato de acetiltriethyl (ATEC), monoglicéridos, monoglicéridos acetilados y citrato de acetiltri-2-ethylhexilo (ATEHC).

- 55 Según una realización adicional de la presente forma farmacéutica, el al menos un excipiente puede seleccionarse además de aglutinantes, diluyentes, agentes formadores de película, adhesivos, tampones, adsorbentes, agentes perfumantes naturales o sintéticos, agentes aromatizantes naturales o sintéticos, agentes colorantes naturales o sintéticos, edulcorantes naturales o sintéticos, agentes enmascaradores del olor naturales o sintéticos, agentes aromatizantes o enmascaradores del sabor naturales o sintéticos, mejoradores de la sensación bucal naturales y/o sintéticos y mezclas de los mismos.

Los agentes perfumantes naturales o sintéticos adecuados incluyen uno o más compuestos químicos volatilizados, generalmente a una concentración muy baja, que los seres humanos u otros animales perciben por el sentido del olfato.

5 Los agentes aromatizantes naturales o sintéticos adecuados incluyen, pero sin limitación, mentas, tales como menta, mentol, vainilla, canela, diversos aromatizantes de frutas, tanto individuales como mixtos, aceites esenciales tales como timol, eucaliptol, mentol y salicilato de metilo, alilpirazina, metoxipirazinas, 2-isobutil-3 metoxipirazina, acetil-L-pirazinas, 2-acetoxipirazina, aldehídos, alcoholes, ésteres, cetonas, pirazinas, compuestos fenólicos, terpenoides y mezclas de los mismos.

10 Los agentes aromatizantes se utilizan generalmente en cantidades que variarán dependiendo del aroma individual, y, por ejemplo, pueden variar en una cantidad de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 4% en peso de la forma farmacéutica final.

15 Los agentes colorantes naturales o sintéticos adecuados incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio, colorantes de flavona, colorantes de isoquinolina, colorantes de polieno, colorantes de pirano, colorantes de naftoquinona, colorantes de quinona y antraquinona, colorantes de cromeno, colorantes de benzofirona, así como colorantes indigoides y colorantes de indol. Los ejemplos de los mismos son colorantes de caramelo, achiote, clorofilina, cochinilla, betanina, cúrcuma, azafrán, pimentón, licopeno, pandan y guisante de mariposa.

20 Los edulcorantes naturales o sintéticos adecuados incluyen, pero sin limitación, xilosa, ribosa, glucosa, manosa, galactosa, fructosa, dextrosa, sacarosa, azúcar, maltosa, almidón parcialmente hidrolizado, o jarabe de maíz sólido, y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, xilitol, manitol, y mezclas de los mismos; edulcorantes artificiales solubles en agua tales como las sales de sacarina solubles, es decir, sales de sacarina sódica, o cálcica, sales de ciclamato, acesulfam-K y similares, y la forma de ácido libre de sacarina y edulcorantes basados en aspartamo tales como éster metílico de L-aspartil-fenilalanina, Alitamo® o Neotamo®.

En general, la cantidad de edulcorante variará con la cantidad deseada de edulcorantes seleccionados para una composición de la forma farmacéutica particular.

25 Los mejoradores de la sensación bucal naturales y/o sintéticos adecuados comprenden, pero sin limitación, óxido de polietileno (PEO-1NF), proporcionado por Sumitomo Seika, Osaka, Lote L20141017A, hidroxipropilcelulosa (L-HPC LH-11), Shin-Etsu, Japón, Lote 505200, hidroxipropilcelulosa (Methocel E15 LV Premium EP), Lote LD250012N23, Gummi arabicum Pheur, Roth, Alemania, Lote 024208213, o goma instantánea AA, Nexora, Francia, o combinaciones de los mismos.

30 La cantidad total del al menos un excipiente en la forma farmacéutica está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 10,0% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,3% en peso a aproximadamente el 5,0% en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 2,5% en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica.

35 El al menos un excipiente se dispersa preferiblemente en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). Es decir, el al menos un excipiente se dispersa preferiblemente en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente independientemente del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado. Por ejemplo, el al menos un excipiente se dispersa uniformemente en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC).

40 Adicional o alternativamente, el al menos un excipiente está presente en un núcleo, preferiblemente un comprimido compactado, que está cubierto al menos parcialmente por la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). En una realización, también la capa que cubre al menos parcialmente el núcleo comprende al menos un excipiente. Se aprecia que el al menos un excipiente del núcleo y de la capa que cubre al menos parcialmente el núcleo puede ser igual o diferente.

45 Alternativamente, el al menos un excipiente está presente en una capa que cubre al menos parcialmente un núcleo, preferiblemente un comprimido compactado, hecho de la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). En una realización, también el núcleo hecho de la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente comprende al menos un excipiente. Se aprecia que el al menos un excipiente del núcleo y de la capa que cubre al menos parcialmente el núcleo puede ser igual o diferente.

50 Alternativamente, el al menos un excipiente está presente en una estructura en capas de al menos dos capas, en donde al menos una capa comprende el al menos un excipiente.

55 La forma farmacéutica de la presente invención está en forma de polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto. Según una realización de la presente invención, la forma farmacéutica de la presente invención está en forma de comprimidos tales como comprimidos multicapa, comprimidos de una configuración geométrica alterada o comprimidos de matriz o minicompimidos.

Tales formas farmacéuticas y su configuración son muy conocidas en la técnica, por ejemplo, a partir de Kovanya Moodley, et al. "Oral drug delivery systems comprising altered geometric configurations for controlled drug delivery"; Int. J. Mol. Sci. 2012, 13, 18-43.

5 Los inventores descubrieron sorprendentemente que la forma farmacéutica de la presente invención es más ligera y menos voluminosa con una carga de fármaco más alta, especialmente en comparación con una forma farmacéutica convencional que comprende un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado.

10 La presente invención se refiere además al uso de la forma farmacéutica en productos farmacéuticos, nutracéuticos, cosméticos, domésticos y para el cuidado personal. Particularmente, para el uso de la forma farmacéutica, que está en forma de polvo, comprimidos tales como comprimidos multicapa, comprimidos de una configuración geométrica alterada o comprimidos de matriz, minicomprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto, en productos farmacéuticos, nutracéuticos, cosméticos, domésticos y para el cuidado personal.

15 La presente invención se refiere además a un producto farmacéutico, nutracéutico, cosmético, doméstico y para el cuidado personal que comprende la forma farmacéutica. Particularmente, la forma farmacéutica está en forma de polvo, comprimidos tales como comprimidos multicapa, comprimidos de una configuración geométrica alterada o comprimidos de matriz, minicomprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un comprimido cubierto que comprende

20 a) al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa,

25 b) al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95.

En una realización, la forma farmacéutica comprende, preferiblemente consiste en,

30 a) al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC), preferiblemente al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC) natural y/o sintético, que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa,

b) al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, preferiblemente al menos una resina polimérica biodegradable y/o biocompatible extruida fundida en caliente, y

35 c) al menos un agente activo y/o inactivo,

d) opcionalmente al menos un excipiente,

40 en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95,

40 en donde la forma farmacéutica está en forma de polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

45 Por ejemplo, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) en forma de un núcleo que está cubierto al menos parcialmente por la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). En esta realización, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) preferiblemente en forma de un comprimido compactado.

50 En una realización, el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) en forma de un núcleo que está cubierto al menos parcialmente por la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), y el al menos un agente activo y/o agente inactivo está(n) cargado(s) sobre o mezclado(s) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). Se aprecia que el al menos un agente activo y/o agente inactivo cargado sobre o mezclado con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) y que está en forma de un núcleo puede ser igual o diferente.

Si está presente, el al menos un excipiente está presente en el núcleo, preferiblemente un comprimido compactado, que está cubierto al menos parcialmente por la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). En una realización, también la capa que cubre al menos parcialmente el núcleo comprende al menos un excipiente. Se aprecia que el al menos un excipiente del núcleo y de la capa que cubre al menos parcialmente el núcleo puede ser igual o diferente.

Según un aspecto de la presente solicitud, se proporciona un método para producir la forma farmacéutica de la invención, en donde la forma farmacéutica está en forma de polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto. El método se caracteriza por las etapas de

a) proporcionar al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa, como se define en la presente memoria;

b) proporcionar al menos una resina polimérica;

c) mezclar el al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b);

d) extruir por fusión en caliente la mezcla obtenida en la etapa c); y

e) moler o granular el producto extruido fundido en caliente obtenido en la etapa d) para obtener la forma farmacéutica.

Con respecto a la definición del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado, la al menos una resina polimérica y las realizaciones preferidas de la misma, se hace referencia a las declaraciones proporcionadas anteriormente al describir los detalles técnicos de la forma farmacéutica de la presente invención.

En lo que respecta a la al menos una resina polimérica, debe observarse que el material proporcionado en la etapa b) corresponde a la resina polimérica antes de ser extruido por fusión en caliente y formar así la resina polimérica extruida por fusión en caliente.

En una realización, el método comprende además una etapa b1) de proporcionar al menos un agente activo y/o agente inactivo y/o una etapa b2) de proporcionar al menos un excipiente.

Con respecto a la definición del agente activo y/o agente inactivo, al menos un excipiente y las realizaciones preferidas del mismo, se hace referencia a las declaraciones proporcionadas anteriormente al describir los detalles técnicos de la forma farmacéutica de la presente invención.

Si la forma farmacéutica comprende al menos un agente activo y/o agente inactivo y/o al menos un excipiente que está(n) cargado(s) sobre o mezclado(s) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), se aprecia que el método comprende además una etapa de cargar o mezclar el al menos un agente activo y/o agente inactivo y/o al menos un excipiente sobre el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) antes de la etapa de mezcla c). Tal carga o mezcla se puede lograr mediante cualquier método convencional conocido por el experto. Por ejemplo, la etapa de cargar sobre o mezclar el al menos un agente activo y/o agente inactivo y/o al menos un excipiente con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) tiene lugar en condiciones de mezcla. El experto adaptará estas condiciones de mezcla y las configuraciones de los dispositivos de mezcla, tales como la mezcladora, preferiblemente una mezcladora tal como una mezcladora por volteo, o cualquier otro dispositivo adecuado para esta operación, según sus necesidades. Sin embargo, los dispositivos enumerados no deben considerarse de carácter limitante.

Según la etapa c) del presente método, se mezclan el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b).

Si la forma farmacéutica comprende al menos un agente activo y/o agente inactivo y/o al menos un excipiente que está(n) dispersado(s) en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), se aprecia que el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) se mezcla(n) preferiblemente con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b) en la etapa de mezcla c) antes de la etapa de extrusión por fusión en caliente d).

La mezcla del al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio de la etapa a), la al menos una resina polimérica de la etapa b) y opcionalmente el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) se puede llevar a cabo simultáneamente o por separado en cualquier orden para formar una mezcla.

Los componentes proporcionados en la etapa a), la etapa b) y opcionalmente la etapa b1) y/o la etapa b2) pueden

mezclarse mediante cualquier medio convencional conocido por el experto. Sin embargo, la etapa de mezcla c) tiene lugar preferiblemente en una mezcladora, preferiblemente una mezcladora por volteo.

En una realización de la presente invención, la etapa c) del método se lleva a cabo combinando el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) simultáneamente con la al menos una resina polimérica de la etapa b). Por ejemplo, la etapa c) del método se lleva a cabo combinando la al menos una resina polimérica de la etapa b) con una mezcla del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2). Es decir, dicho al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) pueden mezclarse previamente antes de la adición a dicha al menos una resina polimérica de la etapa b).

Preferiblemente, la etapa de mezcla c) se lleva a cabo añadiendo el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) independientemente entre sí a la al menos una resina polimérica de la etapa b). Según la etapa d) del presente método, la mezcla obtenida en la etapa c) se extruye en estado fundido en caliente.

La extrusión por fusión en caliente se lleva a cabo con cualquier extrusora de fusión en caliente convencional conocida por el experto. Por ejemplo, la extrusión por fusión en caliente se lleva a cabo con una extrusora por fusión en caliente de doble tornillo con una matriz perforada (por ejemplo, Three-Tec, ZE9 20602, Suiza). El experto adaptará las condiciones de extrusión y las configuraciones de la extrusora de fusión en caliente según sus necesidades.

Según la etapa e) del presente método, el producto extruido fundido en caliente obtenido en la etapa d) se muele o se granula para obtener la forma farmacéutica. Tal molienda o granulación se puede llevar a cabo con cualquier medio convencional de molienda o granulación conocido por el experto. Por ejemplo, la molienda se lleva a cabo con un aparato IKA A11 de IKA, Alemania.

El término "molienda", en el sentido de la presente invención, se refiere a un proceso para disminuir el tamaño de la forma farmacéutica obtenida en la etapa d), preferiblemente la forma farmacéutica obtenida debe ser de flujo libre y no tener propiedades de polvorización, o tener solo escasas propiedades de polvorización. Por ejemplo, la forma farmacéutica tiene una relación de Hausner en el intervalo de 1,0 a 1,34. El término "granulación", en el sentido de la presente invención, se refiere a un proceso de compactación o moldeo de la forma farmacéutica obtenida en la etapa d) en forma de un microgránulo o gránulo.

Por ejemplo, el producto extruido fundido en caliente obtenido en la etapa d) se crio-muele para obtener la forma farmacéutica. En esta realización, el producto extruido fundido en caliente obtenido en la etapa d) se congela, por ejemplo, mediante el uso de nitrógeno líquido, y después se muele.

En una realización del presente método, el método comprende una o más etapas f) de compactar la forma farmacéutica obtenida en la etapa e). En la etapa de compactación f), se obtienen preferiblemente comprimidos o gránulos.

Adicional o alternatively, el producto extruido fundido en caliente obtenido en la etapa d) puede someterse a una etapa de compactación d1) antes de llevar a cabo la etapa e) de molienda o granulación.

Se prefiere que la etapa f) y/o la etapa d1) del método opcional se lleve(n) a cabo a una fuerza compresiva en el intervalo de 5 a 500 kN. Debe observarse que la fuerza compresiva usada en la etapa f) y/o la etapa d1) depende(n) del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado específico proporcionado en la etapa a) y la al menos una resina polimérica proporcionada en la etapa b). El experto adaptará así la fuerza compresiva en consecuencia. Preferiblemente, la etapa de compactación f) opcional y/o la etapa d1) se lleva(n) a cabo a una fuerza compresiva en el intervalo de 6 a 300 kN, y lo más preferiblemente en el intervalo de 8 a 200 kN. Por ejemplo, la etapa de compactación f) opcional y/o la etapa d1) se lleva(n) a cabo a una fuerza compresiva en el intervalo de 8 a 100 kN, y lo más preferiblemente en el intervalo de 8 a 50 kN o de 8 a 28 kN.

Se aprecia que la forma farmacéutica obtenida en la etapa e) puede tamizarse después de la etapa e) y, si está presente antes de la etapa f). Tal tamizado se puede llevar a cabo con cualquier medio de tamizado convencional conocido por el experto. El tamizado se puede llevar a cabo mediante el uso de uno o más tamaños de malla. Los tamaños de malla adecuados son, pero sin limitación, los tamaños de malla del orden de 180 μm , 250 μm , 355 μm , 500 μm y 710 μm .

Si la forma farmacéutica comprende al menos un agente activo y/o agente inactivo y/o al menos un excipiente que está(n) en forma de una capa que cubre al menos parcialmente un núcleo, preferiblemente un comprimido compactado, hecho de la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), se aprecia que el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) está(n) preferiblemente recubiertos en forma de una o más capas sobre la forma farmacéutica obtenida en la etapa e).

Según una realización de la presente invención, el método que comprende las etapas a) a e) y que comprende además

las etapas b1) y/o b2) como se mencionó anteriormente, comprende la etapa c) de mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a), la al menos una resina polimérica de la etapa b) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o al menos un excipiente de la etapa b2), y opcionalmente comprende además la etapa f) de compactar la forma farmacéutica obtenida en la etapa e).

- 5 Por ejemplo, el método que comprende las etapas a) a e) y que comprende además las etapas b1) y b2) como se mencionó anteriormente, comprende la etapa c) de mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a), la al menos una resina polimérica de la etapa b) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y al menos un excipiente de la etapa b2), y opcionalmente comprende además la etapa f) de compactar la forma farmacéutica obtenida en la etapa e).
- 10 Si la forma farmacéutica comprende además al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente y/o al menos un excipiente que está(n) cargado(s) sobre o mezclado(s) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), el método que comprende las etapas a) a e) y que comprende además las etapas b1) y/o b2) como se mencionó anteriormente, comprende cargar sobre o mezclar el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o al menos un excipiente de la etapa b2) con el al menos un material que
- 15 comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) antes de la etapa de mezcla c), la etapa c) de mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a), es decir, el material que comprende carbonato de calcio funcionalizado cargado (FCC), la al menos una resina polimérica de la etapa b) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente de la etapa b1) y/o al menos un excipiente de la etapa b2), y opcionalmente comprende además la etapa f) de compactar la forma farmacéutica obtenida en la etapa e).
- 20 Por ejemplo, el método que comprende las etapas a) a e) y que comprende además las etapas b1) y b2) como se mencionó anteriormente, comprende cargar sobre o mezclar el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) antes de la etapa de mezcla c), la etapa c) de mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a), es decir, el material que comprende carbonato de calcio funcionalizado cargado (FCC), la al menos una
- 25 resina polimérica de la etapa b) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente de la etapa b1) y al menos un excipiente de la etapa b2), y opcionalmente comprende además la etapa f) de compactar la forma farmacéutica obtenida en la etapa e).

- Según otra realización de la presente invención, el método que comprende las etapas a) a e) y que comprende además las etapas b1) y/o b2) como se mencionó anteriormente, comprende la etapa c) de mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a), la al menos una resina polimérica de la etapa b) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2), recubrir
- 30 el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) en forma de una o más capas sobre la forma farmacéutica obtenida en la etapa e), y opcionalmente comprende además la etapa f) de compactar la forma farmacéutica obtenida después del recubrimiento.

- 35 Por ejemplo, el método que comprende las etapas a) a e) y que comprende además las etapas b1) y b2) como se mencionó anteriormente, comprende la etapa c) de mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a), la al menos una resina polimérica de la etapa b) y el al menos un excipiente de la etapa b2), recubrir el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y el al menos un excipiente igual o diferente de la etapa b2) en forma de una o más capas sobre la forma farmacéutica obtenida en la etapa e), y opcionalmente
- 40 comprende además la etapa f) de compactar la forma farmacéutica obtenida después del recubrimiento.

- Si la forma farmacéutica comprende además al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente y/o al menos un excipiente que está(n) cargado(s) sobre o mezclado(s) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), el método que comprende las etapas a) a e) y que comprende además las etapas b1) y/o b2) como se mencionó anteriormente, comprende cargar sobre o mezclar el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o al menos un excipiente de la etapa b2) con el al menos un material que
- 45 comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) antes de la etapa de mezcla c), la etapa c) de mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a), es decir, el material que comprende carbonato de calcio funcionalizado cargado (FCC), la al menos una resina polimérica de la etapa b) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2), recubrir
- 50 el al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) en forma de una o más capas sobre la forma farmacéutica obtenida en la etapa e), y opcionalmente comprende además la etapa f) de compactar la forma farmacéutica obtenida después del recubrimiento.

- Por ejemplo, el método que comprende las etapas a) a e) y que comprende además las etapas b1) y b2) como se mencionó anteriormente, comprende cargar sobre o mezclar el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) antes de la etapa de mezcla c), la etapa c) de mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a), es decir, el material que comprende carbonato de calcio funcionalizado cargado (FCC), la al menos una resina polimérica de la etapa b) y el al menos un excipiente de la etapa b2), recubrir el al menos un agente activo y/o
- 55 agente inactivo igual o diferente de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) en forma de una o más capas sobre la forma farmacéutica obtenida en la etapa e), y opcionalmente comprende además la etapa f) de
- 60

compactar la forma farmacéutica obtenida después del recubrimiento.

Si la forma farmacéutica está en forma de una estructura en capas de al menos dos capas, en donde al menos una capa está hecha de la resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), el método que comprende las etapas a) a e) y que comprende además las etapas b1) y/o b2) como se mencionó anteriormente, comprende la etapa c) de mezclar el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a), la al menos una resina polimérica de la etapa b) y el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2), y comprende además la etapa f) de compactar la forma farmacéutica obtenida en la etapa e) en una estructura en capas.

En una realización alternativa, se prepara un comprimido cubierto. En este caso, el al menos un agente activo y/o el agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) se mezcla(n) y se compacta(n) preferiblemente en la etapa de compactación f1) para formar un núcleo de comprimido.

El al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) se pueden mezclar mediante cualquier medio convencional conocido por el experto. Sin embargo, la mezcla del al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) tiene lugar preferiblemente en una mezcladora, preferiblemente una mezcladora por volteo.

En una realización, el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) se tamiza(n) antes de la mezcla. Tal tamizado se puede llevar a cabo con cualquier medio de tamizado convencional conocido por el experto. El tamizado se puede llevar a cabo mediante el uso de uno o más tamaños de malla. Los tamaños de malla adecuados son, pero sin limitación, los tamaños de malla del orden de 180 μm , 250 μm , 355 μm , 500 μm y 710 μm , por ejemplo, 500 μm .

La etapa f1) del método de compactación se lleva a cabo a una fuerza compresiva en el intervalo de 5 a 500 kN. Debe observarse que la fuerza compresiva usada en la etapa f1) depende del al menos un agente activo y/o agente inactivo específico de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2). El experto adaptará así la fuerza compresiva en consecuencia. Preferiblemente, la etapa de compactación f1) se lleva a cabo a una fuerza compresiva en el intervalo de 6 a 300 kN, y lo más preferiblemente en el intervalo de 8 a 200 kN. Por ejemplo, la etapa de compactación f1) se lleva a cabo a una fuerza compresiva en el intervalo de 8 a 100 kN, y lo más preferiblemente en el intervalo de 8 a 50 kN o de 8 a 28 kN. Además, el método también comprende una etapa g) de cubrir al menos parcialmente el núcleo de comprimido formado en la etapa f1) con la forma farmacéutica obtenida en la etapa e) y compactar el producto obtenido.

La compactación se lleva a cabo preferiblemente a una fuerza compresiva en el intervalo de 5 a 500 kN. Debe observarse que la fuerza compresiva usada en la etapa f1) depende del al menos un agente activo y/o agente inactivo específico de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) y la resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC). El experto adaptará así la fuerza compresiva en consecuencia. Preferiblemente, la compactación f1) se lleva a cabo a una fuerza compresiva en el intervalo de 6 a 300 kN, y lo más preferiblemente en el intervalo de 8 a 200 kN. Por ejemplo, la compactación se lleva a cabo a una fuerza compresiva en el intervalo de 8 a 100 kN, y lo más preferiblemente en el intervalo de 8 a 50 kN o de 8 a 28 kN.

Se aprecia que este método, es decir, la preparación de un comprimido cubierto, puede comprender una etapa adicional de cargar el al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente de la etapa b1) y/o al menos un excipiente de la etapa b2) sobre el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) antes de la etapa de mezcla c).

Adicional o alternativamente, este método, es decir, la preparación de un comprimido cubierto, puede comprender una etapa adicional de mezclar el al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente de la etapa b1) y/o al menos un excipiente de la etapa b2) con el al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b) en la etapa de mezcla c) antes de la etapa de extrusión por fusión en caliente d).

Los inventores descubrieron sorprendentemente que el presente método para producir una forma farmacéutica da como resultado una forma farmacéutica que es más ligera y menos voluminosa con una carga de fármaco más alta, especialmente en comparación con una forma farmacéutica convencional que comprende un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado. Además, la forma farmacéutica puede prepararse en un método de compresión altamente eficaz sin el uso de aglutinantes y/o adyuvantes de compactación.

En vista de los buenos resultados obtenidos, la presente solicitud se refiere, en otro aspecto, al uso de un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) en un método para producir una forma farmacéutica. Según otro aspecto, se proporciona el uso de un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) en una forma farmacéutica tal como un comprimido, minicompimido, microgránulo, cápsula, gránulo y/o un comprimido cubierto.

Con respecto a la definición del al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado y las realizaciones preferidas del mismo, se hace referencia a las declaraciones proporcionadas anteriormente al describir los detalles técnicos de la forma farmacéutica de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 se refiere a la representación esquemática de la compactación de los comprimidos cubiertos (CC).

La Fig. 2 se refiere a una imagen de microscopio electrónico de barrido de un gránulo.

La Fig. 3 se refiere al gráfico de Heckel del FCC-PCL.

5 La Fig. 4 se refiere al gráfico de Heckel modificado del FCC-PCL

La Fig. 5 se refiere al gráfico de Leuenberger del FCC-PCL.

La Fig. 6 se refiere a una imagen de microscopio electrónico de barrido de los comprimidos cubiertos (CC).

Ejemplos Generales**1. Materiales**

10 El núcleo de comprimido consistió en metformina HCl al 96% (m/m) (Harman Finocem Limited), poli(alcohol vinílico) (PVA) al 2% (m/m) y Carbopol 980 NF al 2% (m/m) (Lubrizol, Advanced Materials, Bélgica).

La formulación para la cubierta consiste en una mezcla 1:1 (m/m) de carbonato de calcio funcionalizado (FCC) (Omya International AG, Suiza, área superficial específica BET de 62,8 m²/g, d₅₀ de 11,7 µm, d₉₈ de 26,7 µm) y policaprolactona (Capa 6506, Perstorp UK Limited). Se usó estearato de magnesio (Sandoz, Suiza) para la lubricación.

15 Se tomó como referencia Kombiglyze® XR 5 mg/500 mg (Astra Zeneca, EE.UU.).

2. Métodos*Microscopía electrónica de barrido (SEM)*

Se obtuvieron imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) con un aparato FEI Nova Nano SEM 230. Las muestras se pulverizaron con una capa de oro de 20-40 nm mediante un revestidor por pulverización catódica doble LEICA EM ACE600.

Preparación del núcleo de comprimido

25 Todos los excipientes se tamizaron (<500 µm) y se mezclaron mediante el uso de la mezcladora Turbula (T2C, W.A. Bachofer, Suiza) con la velocidad de 32 rpm durante 10 minutos. Esta formulación de núcleo se compactó en un simulador de compactación Styl'One (Medel'pharm, France) con un punzón plano de 10 mm. El ciclo de compactación se definió con las siguientes secciones de velocidad: llenado 2 seg, aproximación del punzón superior 1,5 seg, compactación 70 mseg, relajación 1,0 seg, expulsión 5 seg y selección del comprimido 70 mseg. La fuerza de compactación se fijó en 17 kN.

Preparación de la formulación de la cubierta

30 Para la formulación de la cubierta se llevó a cabo una granulación en estado fundido en caliente en una extrusora de fusión en caliente de doble tornillo con una matriz perforada (Three-Tec, ZE9 20602, Suiza). Las 5 celdas de calor se ajustaron a las siguientes temperaturas: celda 1: 10 °C, celda 2: 50 °C y celdas 3, 4, 5 a 80 °C. La velocidad de alimentación se ajustó entre 3,1 g/min y 4,5 g/min. Los tornillos gemelos se ajustaron a 100 rpm. El producto extruido se crio-molió con un molino manual de una sola velocidad IKA A11 (IKA, Alemania) con herramientas de corte. El producto molido se tamizó a través de un tamiz de 500 µm. Para analizar la formulación de la cubierta, se realizó un perfil de deformación con un punzón plano Euro D de 11,28 mm mediante el uso de presiones de compactación de 50 MPa a 300 MPa.

Preparación del comprimido cubierto (CC)

40 La compactación del CC se llevó a cabo con un punzón biselado de 13 mm. El ciclo se definió con las siguientes secciones de velocidad: llenado 2 seg, aproximación del punzón superior 10 seg, compactación 70 mseg, relajación 0,14 segundos, expulsión 70 mseg y selección del comprimido 70 mseg. La fuerza de compactación se fijó en 20 kN. La altura de llenado se ajustó a 9,2 mm, el núcleo se colocó centrado en el punzón inferior y la formulación de la cubierta (<500 µm) se introdujo en la matriz manualmente; véase la Fig. 1.

Prueba de dureza

45 Las cubiertas vacías para el ensayo de dureza se produjeron de la misma manera que el dispositivo de CC, pero en lugar de un núcleo de comprimido, se usó un comprimido metálico como molde. Después de la compactación, se retiró el comprimido metálico. El ensayo de dureza (CC n=6; núcleo n=6, cubierta sin núcleo n=3) se llevó a cabo con el analizador de comprimidos de Dr. Schleuniger, modelo 8M (Suiza).

Capacidad de compresión, capacidad de compactación, disolución y friabilidad

La capacidad de compresión del material compuesto de FCC-PCL se investigó mediante el uso de la ecuación de Heckel (ec. 1) (R. Heckel, Density-pressure relationships in powder compactation, *Trans. Metall. Soc. AIME*, vol. 221, págs. 671-675, 1961):

$$\ln\left(\frac{1}{1-\rho}\right) = k \cdot \sigma + A, \quad (\text{ec. 1})$$

Donde k es el parámetro Heckel (MPa^{-1}), σ es la presión de compresión (MPa), ρ es la densidad del comprimido (g/cm^3) y A es una constante. La tensión compresiva se varió entre 45 MPa y 295 MPa. La densidad del comprimido se calculó según la ecuación 2 (J. Ilkka y P. Paronen, "Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation", *Int. J. Pharm.*, vol. 94, n.º 1-3, págs. 181-187, junio de 1993):

$$\rho = \frac{\left(\frac{m}{\pi r^2 h}\right)}{\rho_{\text{true}}}, \quad (\text{ec. 2})$$

Donde m es la masa del comprimido (g), r es el radio del comprimido (cm), h es la altura del comprimido y ρ_{true} es la densidad real del material (g/cm^3). La presión de fluencia se calculó tomando la inversa de la pendiente de Heckel (ec. 3) (J. Ilkka y P. Paronen, "Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation", *Int. J. Pharm.*, vol. 94, n.º 1-3, págs. 181-187, junio de 1993).

$$\left(\sigma_y = \frac{1}{k}\right) \quad (\text{ec. 3})$$

Para investigar la susceptibilidad a la compactación del material, se usó una ecuación de Heckel modificada (ec. 4) (M. Kuentz y H. Leuenberger, "Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: A modified Heckel equation", *J. Pharm. Sci.*, vol. 88, n.º 2, págs. 174-179, febrero de 1999):

$$\sigma = \frac{1}{C} \left[\rho_{rc} - \rho - (1 - \rho_{rc}) \cdot \ln\left(\frac{1-\rho}{1-\rho_{rc}}\right) \right], \quad (\text{ec. 4})$$

Donde σ es la presión de compresión (MPa), C es una constante (MPa^{-1}), ρ_{rc} es la densidad crítica (g/cm^3) y ρ es la densidad relativa del comprimido (g/cm^3).

Se investigó la capacidad de compactación del polvo representando gráficamente la resistencia a la tracción en función de las presiones compresivas (H. Leuenberger y B. D. Rohera, "Fundamentals of Powder Compression. I. The Compactibility and Compressibility of Pharmaceutical Powders", *Pharm. Res.*, vol. 3, n.º 1, págs. 12-22, febrero de 1986). Las resistencias a la tracción se calcularon según la ecuación 5 para los comprimidos redondos y según la ecuación 6 para los comprimidos conformados ("The United States Pharmacopoeia", [en línea]. Disponible: http://www.drugfuture.com/pharmacopoeia/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1_217.html):

$$\sigma_t = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h}, \quad (\text{ec. 5})$$

$$\sigma_t = \frac{10 \cdot F}{\pi D^2 \cdot \left(2.84 \frac{t}{D} - 0.126 \frac{t}{W} + 3.15 \frac{W}{D} + 0.01\right)}, \quad (\text{ec. 6})$$

Donde σ_t es la resistencia a la tracción (MPa), F es la fuerza de trituración (N), d es el diámetro (mm) de los comprimidos redondos y h la altura de los comprimidos redondos (mm). Para el comprimido conformado, D es la anchura del comprimido, t es la altura del comprimido y W es la altura del eje (mm). La información sobre la deformación del material bajo tensión y las propiedades de unión del material se evaluó calculando los factores de compactabilidad y susceptibilidad a la compresión mediante el uso de la ecuación 7 (Leuenberger H. y B. D. Rohera, "Fundamentals of Powder Compression. I. The Compactibility and Compressibility of Pharmaceutical Powders", *Pharm. Res.*, vol. 3, n.º 1, págs. 12-22, febrero de 1986):

$$\sigma_t = \sigma_{t \max} \cdot \left(1 - e^{(-\gamma \cdot \sigma \cdot \rho)}\right), \quad (\text{ec. 7})$$

Donde σ_t es la resistencia a la tracción, $\sigma_{t \max}$ es la resistencia a la tracción cuando la presión compresiva (σ) $\rightarrow \infty$ y la densidad relativa (ρ) $\rightarrow 1$, γ es la susceptibilidad a la compresión y σ es la presión compresiva aplicada. Los datos de 50 MPa a 300 MPa se incluyeron en el cálculo.

Se llevó a cabo el ensayo de disolución (CC: n=6; Kombiglyze® XR: n=3, núcleos n=6) en un aparato SOTAX AT7 Smart (Sotax, Suiza) conectado a un espectrómetro UV (Amersham Biosciences, Ultraspec 3100pro, Reino Unido) con una bomba Sotax CY 7-50 (Sotax, Suiza). El perfil de disolución se midió en agua (37 °C), aparato 2 de la USP, 50 rpm durante 24 horas para CC y Kombiglyze® XR y 3 horas para los núcleos, respectivamente. El espectrómetro se ajustó a 250 nm, y la concentración se calculó según la siguiente ecuación 8:

$$y = 0.0015x + 0.0102, R^2 = 0.9998 \quad (\text{ec. 8})$$

La friabilidad (n=10) se ensayó mediante el uso de un aparato Erweka TA200 (Erweka, Alemania).

El criterio F2 se calculó según la FDA (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Administración de Medicamentos y Alimentos, y Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER), "Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms". Agosto de 1997) como se expone en la ecuación 9:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}, \quad (\text{ec. 9})$$

donde R_t es la liberación del fármaco en % (m/m) en el momento t de la muestra de referencia y T_t es la liberación del fármaco en % (m/m) en el momento t de la muestra de ensayo, $n = 146$.

Resistencia a la tracción

La resistencia a la tracción se calculó con la ecuación 10:

$$\sigma_t = \frac{2 \times F}{\pi \times d \times h} \quad (\text{ec. 10})$$

donde σ_t es la resistencia a la tracción radial (MPa), F es la fuerza de trituración (N), d es el diámetro del comprimido (mm) y h es el espesor del comprimido (mm). Las fuerzas de trituración se midieron con un medidor de dureza de comprimidos (8M, Dr. Schleuniger Pharmatron, Suiza).

3. Resultados

Para producir la formulación de la cubierta, por ejemplo, un compuesto de FCC-PCL, primero se mezclaron FCC y PCL y luego se llevó a cabo la granulación en estado fundido en caliente. Durante la granulación en estado fundido en caliente, la fuerza permaneció constante a $3,21 \pm 0,04$ Nm. Las temperaturas de la celda 3, la celda 4 y la celda 5 fueron $80,12 \pm 0,66$ °C, $80,02 \pm 2,31$ °C y $80,20 \pm 3,01$ °C, respectivamente. Solo las temperaturas de las celdas 3 a 5 se tomaron en consideración, ya que la fusión del polímero ocurre en estas celdas solo. La producción del compuesto FCC-PCL usado para formar la cubierta no planteó problemas.

Después de la granulación, el producto se congeló, se molió y se tamizó. La Fig. 2 muestra una imagen de SEM de los gránulos con la estructura laminar de FCC incrustado en PCL. Solamente se utilizaron posteriormente los gránulos con un tamaño < 500 µm. Los resultados del análisis de Heckel, Heckel modificado y Leuenberger se muestran en la Tabla 1. Las Figuras 3, 4 y 5 muestran la gráfica de Heckel, la gráfica de Heckel modificada y la gráfica de Leuenberger.

Tabla 1: Resultados para el compuesto FCC-PCL

Parámetros	Valores para el compuesto FCC-PCL
<i>Análisis Heckel</i>	
$k (10^{-3} \text{ MPa}^{-1}) \pm \text{DE}$	$2,65 \pm 0,22$
$A \pm \text{DE}$	$2,09 \pm 0,04$
$\sigma_y (\text{MPa})$	377,36
$R^2 \text{ aj.}$	0,873
<i>Análisis de Heckel modificado</i>	
$C (10^{-3} \text{ MPa}^{-1})$	$0,20 \pm 0,14$
$\rho_{rc} \pm \text{DE}$	$0,847 \pm 0,04$
$R^2 \text{ aj.}$	0,940
<i>Análisis de Leuenberger</i>	
$\sigma_{max} (\text{MPa}) \pm \text{DE}$	$3,44 \pm 0,07$
$\gamma (10^{-3} \text{ MPa}^{-1})$	$19,43 \pm 1,11$
$R^2 \text{ aj.}$	0,870

A partir del análisis de Heckel, el valor para σ_y es 377,36 MPa. Este valor es comparable con los resultados en un estudio previo, donde el FCC solo tenía una presión de fluencia de $\sigma_y=294$ MPa (T. Stirnimann, S. Atria, J. Schoelkopf, P. A. C. Gane, R. Alles, J. Huwyler, y M. Puchkov, "Compaction of functionalized calcium carbonate, a porous and crystalline microparticulate material with a lamellar surface", *Int. J. Pharm.*, vol. 466, n.º 1-2, págs. 266-275, mayo de 2014). Los valores son mayores que los indicados en otros estudios, en donde el material que se deforma plásticamente mostró una presión de fluencia de 40-135 MPa (S. Jain, "Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview", *Pharm. Sci. Technol. Today*, vol. 2, n.º 1, págs. 20-31, enero de 1999). Se muestra que FCC-PCL, a una densidad relativa de $\rho = 0,843$, forma un producto compacto estable.

A partir del análisis de Leuenberger, el valor de σ_{tmax} proporcionó 3,44 MPa, lo que muestra un comportamiento plástico del material. Para γ , se halló un valor de $19,43 \cdot 10^{-3} \text{ MPa}^{-1}$. Este valor es alto en comparación con el FCC investigado en el estudio anterior, y es significativamente mayor que el valor para MCC ($7,56 \cdot 10^{-3} \text{ MPa}^{-1}$) (T. Stirnimann, S. Atria, J. Schoelkopf, P. A. C. Gane, R. Alles, J. Huwyler, y M. Puchkov, "Compaction of functionalized calcium carbonate, a porous and crystalline microparticulate material with a lamellar surface", *Int. J. Pharm.*, vol. 466, n.º 1-2, págs. 266-275, mayo de 2014). Tal valor indica una acción de unión adicional del polímero de PCL sobre las laminillas de FCC. Los valores altos de γ indican un comportamiento plástico, y que a presiones compresivas ya bajas se puede alcanzar la resistencia a la tracción máxima. Ambos valores, γ y σ_{tmax} , muestran las buenas propiedades de unión del material.

Los núcleos de los comprimidos y el material de la cubierta se compactaron para formar el dispositivo de CC. Los parámetros de los núcleos de los comprimidos, que se compactaron posteriormente en el dispositivo de CC, se muestran en la Tabla 2. Los parámetros resultantes del dispositivo de CC (es decir, el núcleo compactado en la cubierta), también se muestran en la Tabla 2 junto con los parámetros medidos de un producto de referencia (Kombiglyze® XR). Durante el ensayo de dureza del CC, el núcleo y la cubierta no se desmontaron. Por separado, se evaluó la dureza de la cubierta sin núcleo de comprimido, y dio un valor de $90,50 \pm 4,68 \text{ N}$.

Tabla 2: Parámetros del núcleo, el CC y la referencia

Promedio	Núcleo	CC	Referencia	
Peso [mg]	$517,46 \pm 2,32$	$994,53 \pm 5,67$	$1197,90 \pm 9,87$	
Diámetro [mm]	$10,03 \pm 0,00$	$13,06 \pm 0,00$	$9,78 \pm 0,02^*$	$19,60 \pm 0,02^\#$
Altura [mm]	$5,36 \pm 0,03$	$5,70 \pm 0,03$	$7,20 \pm 0,02$	
Dureza [N]	$127,00 \pm 8,63$	$261,33 \pm 15,19$	$297,33 \pm 45,83$	
Resistencia a la tracción [MPa]	$1,50 \pm 0,11$	$2,24 \pm 0,12$	$3,33 \pm 0,05$	
Volumen [mm ³]	$423,49 \pm 2,16$	$755,05 \pm 4,01$	985,7	
Friabilidad [%]	-	0,00**	-	
Carga de fármaco [%]	96,63	50,27	41,73	

* Anchura de un comprimido oblongo, # longitud de un comprimido oblongo, ** no se detectó un cambio de masa

El flujo del material de la cubierta en compactación fue excelente tanto para los ciclos de compactación lentos (10 seg) como para los rápidos (70 mseg). En ambos casos, la distribución del material de la cubierta fue homogénea, es decir, formando paredes de la cubierta de igual tamaño, sin grietas, roturas ni huecos. En la Fig. 6 se muestra un ejemplo de una cubierta compactada.

Los perfiles de liberación de la referencia (Kombiglyze® XR 5 mg/500 mg) y el CC muestran que el perfil de liberación del CC es ligeramente más lento que el perfil de la referencia. Muestra una sección lineal entre 200 min y 800 min. La desviación estándar no fue mayor del 1,33% (m/m) en el caso de la referencia y no mayor del 2,58% en el caso del CC. El ensayo f2 proporcionó un valor de 78,60, por lo que los perfiles de disolución pueden considerarse idénticos.

Los parámetros de los comprimidos muestran que el CC es 203 mg más ligero que la referencia. Por lo tanto, la carga de fármaco es un 8,5% mayor en el CC en comparación con la referencia. El dispositivo de CC es menos voluminoso ($754,27 \pm 3,82 \text{ mm}^3$) comparado con la referencia ($985,7 \text{ mm}^3$), lo que facilita la deglución. La cantidad de excipiente para controlar la liberación fue de 20 mg; esto es el 2% (m/m) de la masa total del CC.

Durante la prueba de friabilidad no se detectó un cambio de masa. Los dispositivos de CC son estables y no mostraron rotura o deformación, por lo que no se requiere un recubrimiento. La cubierta sin núcleo del comprimido fue estable con una dureza de 90,50 N, lo que no es sorprendente debido a los valores de γ y σ_{tmax} , lo que indica una buena unión a bajas tensiones compresivas. Como se muestra en la Fig. 6, la conexión entre el núcleo y la cubierta es estrecha y, por lo tanto, no se puede esperar una pérdida de dosis. La friabilidad fue indetectable. Esto muestra una alta estabilidad de la cubierta y su capacidad de estabilizar el núcleo.

Además, debe observarse que el material compuesto de FCC-PCL es adecuado para el consumo humano y es biodegradable.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica que comprende

a) al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa,

b) al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente,

en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado está disperso en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95,

en donde la forma farmacéutica está en forma de polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.

2. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado

a) tiene un área superficial específica BET de $20 \text{ m}^2/\text{g}$ a $450 \text{ m}^2/\text{g}$, preferiblemente de $20 \text{ m}^2/\text{g}$ a $250 \text{ m}^2/\text{g}$, más preferiblemente de $30 \text{ m}^2/\text{g}$ a $160 \text{ m}^2/\text{g}$, lo más preferiblemente de $40 \text{ m}^2/\text{g}$ a $150 \text{ m}^2/\text{g}$, aún más preferiblemente de $50 \text{ m}^2/\text{g}$ a $140 \text{ m}^2/\text{g}$, medido mediante el uso del método de nitrógeno y BET según la norma ISO 9277; y/o

b) comprende partículas que tienen un diámetro de grano mediano en volumen d_{50} (vol) de $1 \mu\text{m}$ a $50 \mu\text{m}$, preferiblemente de 1 a $45 \mu\text{m}$, más preferiblemente de 2 a $30 \mu\text{m}$, incluso más preferiblemente de 3 a $15 \mu\text{m}$, y lo más preferiblemente de 4 a $12 \mu\text{m}$, medido mediante un aparato Malvern Mastersizer 2000; y/o

c) tiene un volumen de poro específico de intrusión intrapartícula dentro del intervalo de $0,15$ a $1,35 \text{ cm}^3/\text{g}$, preferiblemente de $0,30$ a $1,30 \text{ cm}^3/\text{g}$, más preferiblemente de $0,40$ a $1,25 \text{ cm}^3/\text{g}$, calculado a partir de una medida de porosimetría de intrusión de mercurio.

3. La forma farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente se selecciona del grupo que comprende polietileno, poliestireno, poli(cloruro de vinilo), poliamida 66 (nylon), policaprolactama, policaprolactona, polímeros acrílicos, acrilonitrilo butadieno estireno, polibencimidazol, policarbonato, poli(óxido/sulfuro de fenileno), polipropileno, teflón, poli(ácido láctico), polímero basado en poli(ácido láctico), poliéster alifático tal como polihidroxibutirato, poli-3-hidroxibutirato (P3HB), polihidroxivalerato, copolímero de polihidroxibutirato-polihidroxivalerato, poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato), poligliconato, poli(dioxanona) y mezclas de los mismos, y preferiblemente la al menos una resina polimérica se selecciona de policaprolactona, poli(ácido láctico), polímero basado en poli(ácido láctico) y mezclas de los mismos.

4. La forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la forma farmacéutica comprende además al menos un agente activo y/o agente inactivo, en donde el al menos un agente activo y/o agente inactivo se selecciona preferiblemente del grupo que comprende agentes activos farmacéuticos, nutraceuticos, aditivos alimentarios, aditivos cosméticos y mezclas de los mismos; y/o

en donde la forma farmacéutica preferiblemente comprende además al menos un excipiente, preferiblemente el al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende un disgregante, especialmente seleccionado del grupo que comprende gomas de celulosa modificadas, polivinilpirrolidonas reticuladas insolubles, glicolatos de almidón, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona, ésteres de alquil-, hidroxialquil-, carboxialquil-celulosa, alginatos, celulosa microcristalina y sus formas polimórficas, resinas de intercambio iónico, gomas, quitina, quitosano, arcillas, goma de gelano, copolímeros de polacrilina reticulados, agar, gelatina, dextrinas, polímeros de ácido acrílico, carboximetilcelulosa de sodio/calcio, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca o mezclas de los mismos, lubricantes, lubricantes de fase interna, lubricantes de fase externa, modificadores de impacto, plastificantes, ceras, estabilizantes, pigmentos, agentes colorantes, agentes perfumantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes aromatizantes, edulcorantes, mejoradores de la sensación bucal, aglutinantes, diluyentes, agentes formadores de película, adhesivos, tampones, adsorbentes, agentes enmascaradores del olor y mezclas de los mismos.

5. La forma farmacéutica según la reivindicación 4, en donde el al menos un agente activo y/o agente inactivo

a) se carga(n) sobre o se mezcla(n) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), y/o

b) se dispersa(n) en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), y/o

- c) está(n) en forma de un núcleo, preferiblemente en forma de un comprimido compactado, que está cubierto al menos parcialmente por la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), o
- 5 d) está(n) en forma de una capa que cubre al menos parcialmente un núcleo, preferiblemente un comprimido compactado, hecho de la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), o
- e) está(n) en forma de una estructura en capas de al menos dos capas, en donde al menos una capa está hecha de la resina polimérica extruida fundida en caliente que comprende el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC).
- 10 6. La forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la forma farmacéutica está en forma de comprimidos tales como comprimidos multicapa, comprimidos de una configuración geométrica alterada o comprimidos de matriz o minicomprimidos.
7. El uso de la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en un producto farmacéutico, nutracéutico, cosmético, doméstico y de cuidado personal.
- 15 8. Un producto farmacéutico, nutracéutico, cosmético, doméstico y para el cuidado personal que comprende la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
9. Un método para producir una forma farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas de:
- a) proporcionar al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa,
- 20 b) proporcionar al menos una resina polimérica;
- c) mezclar el al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b);
- 25 d) extruir por fusión en caliente la mezcla obtenida en la etapa c) de manera que el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado se dispersa en la al menos una resina polimérica extruida fundida en caliente, y la proporción en peso del material que comprende carbonato de calcio funcionalizado respecto de la resina polimérica extruida fundida en caliente (FCC/polímero) varía de 95:5 a 5:95; y
- 30 e) moler o granular el producto extruido fundido en caliente obtenido en la etapa d) para obtener la forma farmacéutica,
- en donde la forma farmacéutica está en forma de polvo, comprimidos, microgránulos, cápsulas, gránulos y/o un comprimido cubierto.
10. El método según la reivindicación 9, que comprende además una etapa b1) de proporcionar al menos un agente activo y/o agente inactivo, preferiblemente el al menos un agente activo y/o agente inactivo se selecciona del grupo que comprende agentes activos farmacéuticos, nutracéuticos, aditivos alimentarios, aditivos cosméticos y mezclas de los mismos, y/o una etapa b2) de proporcionar al menos un excipiente, preferiblemente el al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende un disgregante, especialmente seleccionado del grupo que comprende gomas de celulosa modificadas, polivinilpirrolidonas reticuladas insolubles, glicolatos de almidón, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, carboximetil almidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona, ésteres de alquil-, hidroxialquil-, carboxialquil-celulosa, alginatos, celulosa microcristalina y sus formas polimórficas, resinas de intercambio iónico, gomas, quitina, quitosano, arcillas, goma de gelano, copolímeros de poliacrilina reticulados, agar, gelatina, dextrinas, polímeros de ácido acrílico, carboximetilcelulosa sódica/cálcica, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca o mezclas de los mismos, lubricantes, lubricantes de fase interna, lubricantes de fase externa, modificadores de impacto, plastificantes, ceras, estabilizantes, pigmentos, agentes colorantes, agentes perfumantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes aromatizantes, edulcorantes, mejoradores de la sensación bucal, aglutinantes, diluyentes, agentes formadores de película, adhesivos, tampones, adsorbentes, agentes enmascaradores del olor y mezclas de los mismos.
- 45 11. El método según la reivindicación 10, en donde el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2)
- 50 a) se carga(n) sobre o se mezcla(n) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC) antes de la etapa de mezcla c), y/o
- b) se mezcla(n) con el al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b) en la etapa de mezcla c) antes de la etapa de extrusión por

fusión en caliente d), y/o

se recubre(n) en forma de una o varias capas sobre la forma farmacéutica obtenida en la etapa e).

12. El método según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde el método comprende una o más etapas f) de compactar la forma farmacéutica obtenida en la etapa e).

5 13. El método según la reivindicación 10, en donde el al menos un agente activo y/o agente inactivo de la etapa b1) y/o el al menos un excipiente de la etapa b2) se mezcla(n) y se compacta(n) en la etapa de compactación f1) para formar un núcleo de comprimido, que comprende opcionalmente además una etapa g) de cubrir al menos parcialmente el núcleo de comprimido formado en la etapa f1) con la forma farmacéutica obtenida en la etapa e) y compactar el producto obtenido.

10 14. El método según la reivindicación 13, en donde el al menos un agente activo y/o agente inactivo igual o diferente de la etapa b1) y/o al menos un excipiente de la etapa b2)

a) se carga(n) sobre el al menos un material funcionalizado que comprende carbonato de calcio (FCC) antes de la etapa de mezcla c), y/o

15 b) se mezcla(n) con el al menos un material que comprende carbonato de calcio funcionalizado de la etapa a) y la al menos una resina polimérica de la etapa b) en la etapa de mezcla c) antes de la etapa de extrusión por fusión en caliente d).

20 15. El uso de material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa, en el método de la reivindicación 9 para producir una forma farmacéutica como se definió en las reivindicaciones 1 a 6.

25 16. El uso de material que comprende carbonato de calcio funcionalizado (FCC), que es un producto de reacción de carbonato de calcio molido natural o carbonato de calcio precipitado con dióxido de carbono y uno o más donantes de iones H_3O^+ , en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* mediante el tratamiento con donantes de iones H_3O^+ y/o se suministra desde una fuente externa, en una forma farmacéutica como se definió en las reivindicaciones 1 a 6, en donde la forma farmacéutica está en forma de un comprimido, mini comprimido, microgránulo, cápsula, gránulo y/o un comprimido cubierto.

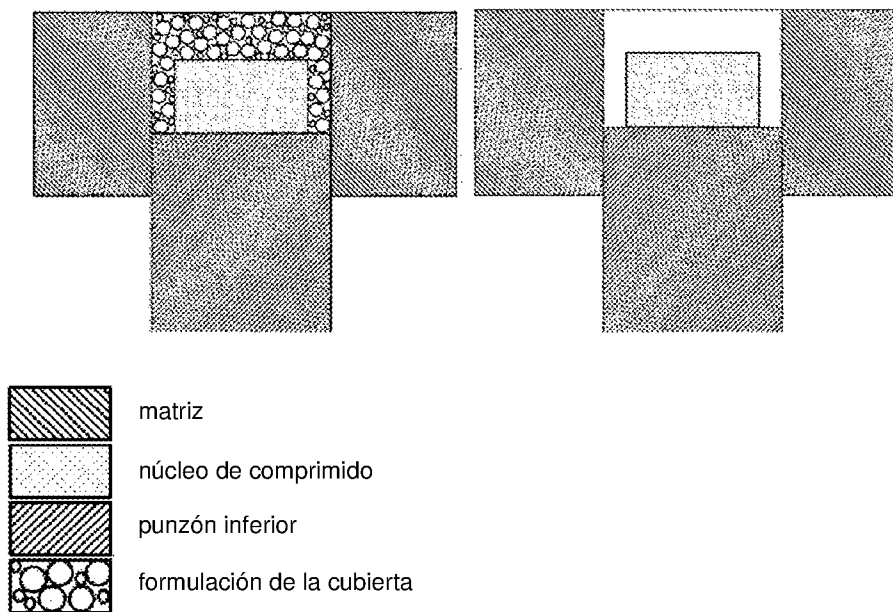


Fig. 1

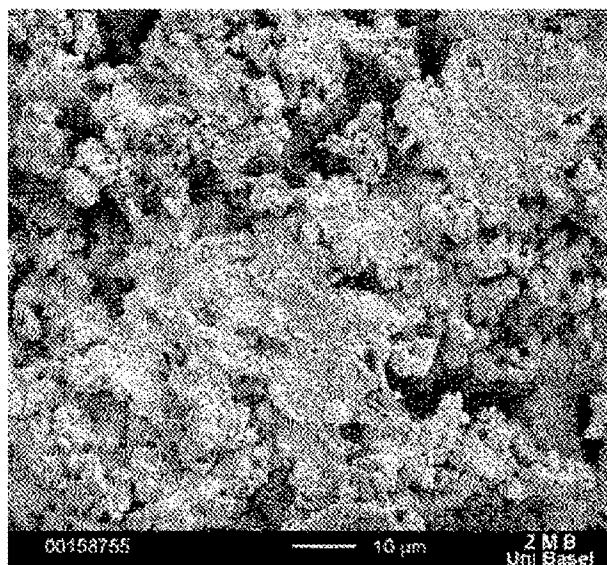


Fig. 2

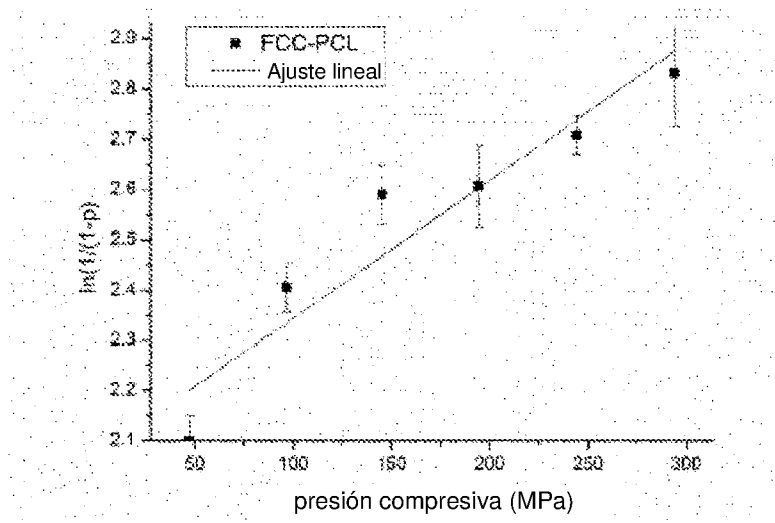


Fig. 3

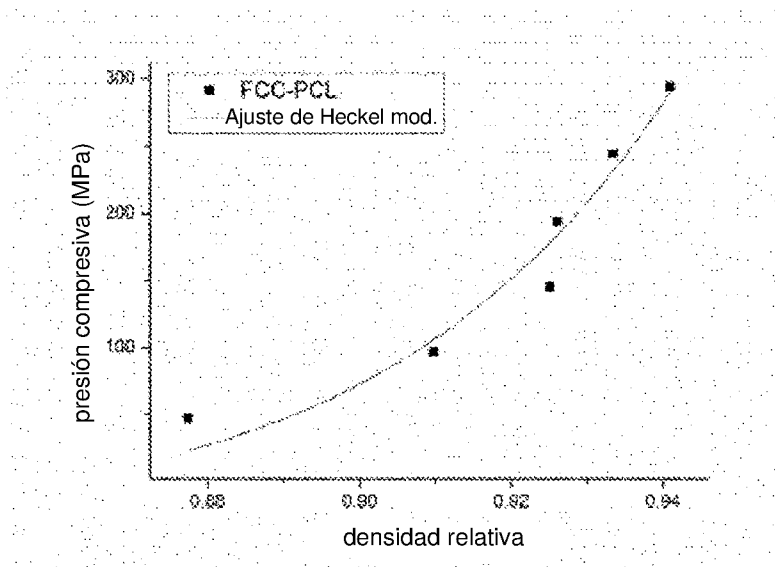


Fig. 4

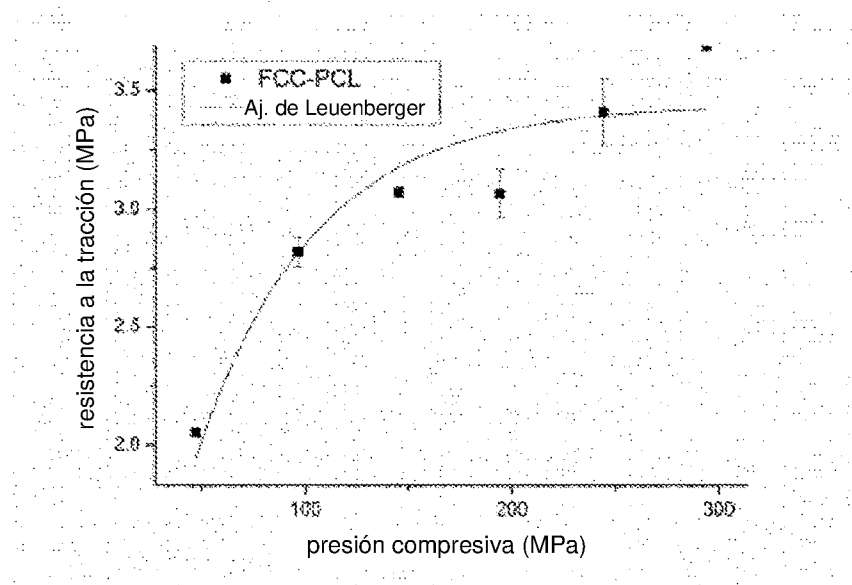


Fig. 5

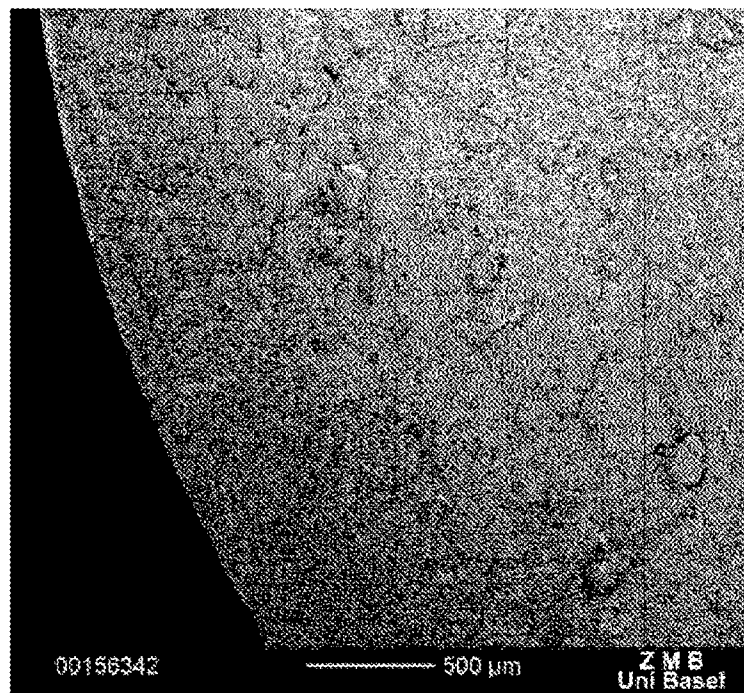


Fig. 6