

AS 82 681



REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



DE
E
N

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación 0059228
Fecha (ATD) 2000-08-08 17:18:42
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia 2000 DIVIS. DE NUEVAS CREACIONES

Folio: 53

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América

Departamento o Estado

New Jersey

Ciudad

Princeton

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No 16-56 Piso: 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Sanjeev H. Kothari, Divyakant S. Desai

Dirección y Domicilio

North Brunswick, West Windsor, New Jersey, Estados

Unidos de América (Respectivamente).

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPOSICION PARA LA DOSIFICACION ORAL, DE DISOLUCION

INSTANTANEA

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARIS

SI ☒

NO ☐

(33) País US

(32) Fecha DD-04-12

(31) No Solicitud 09/547,948

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 9/20

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

Suministrar gránulos para la producción de disolución de dosificación oral, farmacéuticas de dosolución instantánea, además de uno o más medicamentos, los gránulos se componen de una combinación de excipientes que consiste de un superdesintegrante, un agente de dispersión, un agente de distribución, y un aglutinante y también pueden incluir otros ingredientes convencionales tales como agentes dulcificantes y saborizantes

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados o mención de su protocolización ante la SIC Protocolo No 19358

☒

Recibo de la tasa respectiva \$608 000 (Recibo No 36,093)

☒

Si se reivindica prioridad el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD



FIRMA DEL APODERADO

Agosto 04, 2000
CPB/hsr

CC. 170 322 de Btá TP No. 1003 del C S J

OFICINA DE COMUNICACION

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 00359228 00222223

Fecha (RCD) 2000-08-08 17 18 42

Tramite 202 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia 2023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios 59

RECIBO OFICIAL DE CAJA 36,893
FECHA JUNIO 13 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº PAGO	Vr PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	719950	12,088,000 00

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

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL	\$ 608 000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____



Carrera 13 No 27 00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogota D C Colombia

COMPOSICION PARA LA DOSIFICACION ORAL, DE
DISOLUCION INSTANTANEA

COMPOSICION PARA LA DOSIFICACION ORAL, DE DISOLUCION
INSTANTANEA

1.2.2

Campo de la Invencion

5

La presente invencion se refiere a una composicion para formas de dosificación oral, farmaceuticas, sólidas que se dispersan en la boca abajo de aproximadamente 25 segundos

10

Antecedentes de la Invención

Existe un numero de variedades de formas de dosificación, farmaceuticas, solidas que se disuelven o se desintegran rápidamente en un vaso con agua, en la boca, o en el tracto gastrointestinal. Estas formas de dosificación han sido conocidas en la técnica durante muchos años. Son bien conocidas las ventajas obvias de la conveniencia de llevar formas de dosificación que se disolveran o efervesceran en agua para liberar los medicamentos. Del mismo modo, ha sido reconocida durante mucho tiempo la necesidad terapeutica de tener una forma de dosificacion oral que se disolvera o se desintegrará rápidamente en la boca para las situaciones donde es

- - -

- - -

necesaria la medicación inmediata y el agua no es disponible

Inicialmente, se debe hacer una distinción entre las formas de dosificación de disolución instantánea y las formas de dosificación que se desintegran rápidamente. Las primeras se proponen para disolverse o desintegrarse en la boca del paciente en menos de un minuto mientras que las últimas se proponen para la disolución o desintegración primaria dentro de 3 a 20 minutos en el medio ácido del estómago o un recipiente con agua. La prueba reconocida para las formas de dosificación que se desintegran rápidamente es el tiempo de desintegración en ácido clorhídrico 0.1 N. Aquellos de experiencia ordinaria en la técnica apreciarán que los requerimientos para la composición de formas de dosificación que cumplen con estos criterios deben ser necesariamente diferentes puesto que las condiciones, particularmente el pH, en la boca y el estómago son muy diferentes. Más importante, el tiempo en el cual una forma de dosificación se debe disolver o desintegrar en la boca es necesariamente mucho más corto que en el estómago con la excepción obvia de las formas de dosificación, por ejemplo pastillas, que se formulan específicamente para disolverse lentamente en la boca.

Otra consideración común para la mayoría de, si no todas, las composiciones de las formas de dosificación propuestas para la disolución instantánea o la desintegración rápida es la necesidad por tomar precauciones en la preparación, empaquetamiento, manejo y almacenamiento de las formas de dosificación terminadas puesto que éstas tienen que ser tanto higroscópicas y friables. Las formas de dosificación dependientes de la efervescencia para promover su desintegración son particularmente susceptibles a la humedad y se deben empaquetar con envoltura especial, retenes, paquetes de agente de secado y similares.

Sin considerar estos problemas potenciales, todavía existe una necesidad aguda por formas de dosificación que se puedan disolver o desintegrar rápidamente para los beneficios obvios de tener una dosificación terapéutica del medicamento contenido en la misma, disponible para la absorción en un tiempo muy corto. Además de los beneficios de disponibilidad rápida, las formas de dosificación de disolución instantánea son ventajosas para la administración de medicamentos a pacientes tales como los muy jóvenes, los de edad avanzada, los no complacientes y aquellos con un deterioro físico que hace difícil, si no imposible, ingerir una forma de dosificación intacta. Las formas de

dosificación de disolución instantánea son además una
conveniencia para las situaciones donde el agua potable
no puede ser disponible fácilmente o deseable. Los
medicamentos enmendables a estas formas de dosificación
5 incluirían sedantes, hipnóticos, antipsicóticos,
medicamento para náusea o mareo, estimulantes ligeros
tales como cafeína y similares.

Aquellos de experiencia ordinaria en la
técnica están enterados de que existen dos conceptos de
10 combinación, básicos, reconocidos para la preparación de
las formas de dosificación que se disuelven/desintegran
rápidamente. El primero de éstos, particularmente
adecuado para la preparación de las formas de
dosificación de disolución instantánea, es la
15 liofilización en donde una torta u oblea se prepara de
una solución o suspensión liofilizada de medicamento y
excipientes adecuados en agua u otros solventes. Estas
oblas se disuelven muy rápidamente en la lengua, es
decir, dentro de aproximadamente diez segundos, debido a
20 una combinación de una alta afinidad por la humedad que
resulta del procedimiento de liofilizado y una muy alta
porosidad, la cual promueve el rápido ingreso de la
saliva. Mientras que estas formas de dosificación son
capaces de la desintegración/disolución rápida en la
25 boca, el procedimiento de liofilizado sufre de

desventajas graves, la primaria entre las cuales es el hecho que una solución o una suspensión estable del medicamento se debe formar antes de que se pueda liofilizar. Mientras que no siempre es el caso, estas 5 soluciones son típicamente acuosas y, por lo tanto, no adecuadas para elaboración de medicamentos sensibles al agua. El procedimiento mismo es típicamente laborioso y consumidor de tiempo. Finalmente, las formas de dosificación resultantes, además de ser higroscópicas, 10 tienden a ser muy suaves y, por lo tanto, requieren un empaquetamiento resistente al impacto y a la humedad, especial y requieren un manejo cuidadoso antes de la administración.

La segunda tecnología principal utilizada en 15 la preparación de las formas de dosificación que se desintegran rápidamente se basa en grados especiales de azúcares tales como manitol, sorbitol y similares en combinación con superdesintegrantes. Los últimos son excipientes que se caracterizan por una capacidad de 20 absorber agua por capilaridad especial del agua del conducto en el interior de la forma de dosificación, o por el hinchamiento rápido en el agua, ambos de los cuales actúan para acelerar la desintegración. También es conocido aumentar la disolución de las formas de 25 dosificación mediante la inclusión de combinaciones

efervescentes, típicamente bicarbonato de sodio y un ácido débil, tal como ácido cítrico. Como se observó anteriormente, las formulaciones efervescentes requieren empaquetamiento resistente a la humedad, especial cuando los niveles de humedad aun muy pequeños pueden ser suficientes para iniciar la reacción efervescente. Las técnicas, tales como granulación de lecho fluidizado, son reconocidas como que son útiles en la preparación de estas formulaciones. Sin embargo, con demasiada frecuencia estas tecnologías requieren una planta específica, muy costosa que incluye equipo de manejo especial, ambientes de humedad controlada y similares. A pesar de estas medidas, las formas de dosificación producidas mediante estas técnicas típicamente requieren un empaquetamiento resistente a la humedad, la necesidad de incluir en los paquetes o cápsulas de empaquetamiento agentes de absorción de humedad y similares.

Un ejemplo de una enseñanza de la incorporación de superdesintegrantes en las composiciones de las formas de dosificación para aumentar la disolución es WO 98/030640, FMC Corporation. En la presente se describe que, por consideraciones de costo, hasta 90% de un grupo de superdesintegrantes que incluyen celulosa reticulada, carboximetil celulosa reticulada, almidón reticulado,

// 

sal de metal alcalino de croscarmelosa, crospovidona, glicolato de almidón de metal alcalino y similares se pueden reemplazar por un co-desintegrante. Incluidos entre el último grupo están un sílice diatomáceo natural, un silicato de calcio de metal alcalinotérreo, acuoso, sintético y una zeolita hidrofílica, porosa. La relación de peso del superdesintegrante al co-desintegrante se establece de 4:1 a 1:10, en forma preferente 2:1. No existe indicación de algún reconocimiento de beneficios que se derivan de la composición diferentes de la consideración obvia de ahorros en el costo puesto que los co-desintegrantes son menos costosos y la combinación se establece para obtener los resultados deseados.

En contraste, la patente Japonesa 10114655, Kyowa Hakko Kogyo KK describe una composición propuesta para la disolución instantánea en el estómago que puede contener hasta 30% en peso de un superdesintegrante, tal como crospovidona o hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa y similares y hasta 30% de un ingrediente neutro o básico que incluye metasilicato de magnesio, aluminio, silicato de calcio, una sal de ácido fosfórico o un hidróxido de metal. La forma de dosificación se propone para los medicamentos que producen un gel en el pH ácido.

Existen otros numerosos ejemplos de composiciones específicas que utilizan una o más de las técnicas o mecanismos discutidos anteriormente Sin embargo, para la mayor parte estas también poseen una o más de las desventajas enumeradas a algun grado, por ejemplo, es difícil o costoso producir las formas de dosificación mediante estas tecnicas, las formas de dosificacion resultantes son friales y son sensibles a los factores ambientales tales como la humedad Continúa existiendo la necesidad por una composición que mitigue o elimine estas desventajas, aun produciendo una forma de dosificacion de disolución instantánea que se desintegrará en la boca dentro de aproximadamente 25 segundos Estas composiciones se proporcionan de acuerdo con la presente invención

Breve Descripcion de la Invención

Se describe una composición la cual es adecuada para la preparacion de granulos sin solventes que se pueden comprimir en un equipo convencional en las formas de dosificacion oral, farmacéuticas, por ejemplo, tabletas, tabletas en forma de capsulas, obleas y similares, que se desintegrarán en la boca abajo de aproximadamente 25 segundos La composición se comprime

de un medicamento adecuado y una combinación de excipientes de cuatro componentes que consiste de un superdesintegrante, un agente de dispersion, un agente de distribución, y un aglutinador que también funciona como un agente de absorbencia por capilaridad para promover el ingreso de fluidos en la forma de dosificación y también puede incluir otros ingredientes convencionales tales como agentes dulcificantes y saborizantes La preparacion de la composición de la invencion es unica en que la combinacion de cuatro excipientes se puede granular en seco con el medicamento e ingredientes convencionales, adecuados, tales como agentes saborizantes y dulcificantes, sin el uso de algun solvente, para formar gránulos estables que se pueden comprimir fácilmente en formas de dosificación en un equipo convencional sin la necesidad de técnicas de manejo especiales En una modalidad particular, los gránulos se forman conteniendo el medicamento y otros ingredientes y una mayor parte de la combinacion de excipientes Los granulos luego se mezclan con el resto de los ingredientes para formar una mezcla final, adecuada para la compresión directa en las formas de dosificación en el equipo convencional

Una combinacion de excipientes de tres componentes que comprende un superdesintegrante, un

14

agente de dispersión y un aglutinador se proporciona como otro objetivo de la invención. Esta forma de dosificación puede ser una tableta en la cual, se selecciona el superdesintegrante del grupo que consiste de crospovidona, sodio de croscarmelosa, glicolato de almidón sódico, hidroxipropil celulosa sustituida baja y almidón pregelatinizado, el agente de dispersión se selecciona del grupo que consiste de orto-, meta- y alfa silicato de calcio triclinico, orto y meta-trisilicato de magnesio y ácido silícico, y el aglutinador se selecciona del grupo que consiste de celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, lactosa, manitol y fosfato de calcio.

15 **Descripción Detallada de la Invención**

La composición de la presente invención y el procedimiento de preparación de las formas de dosificación de disolución instantánea a partir de la misma se basan en una combinación de cuatro excipientes. Esta combinación única de excipientes se puede formular con otros auxiliares convencionales, particularmente agentes saborizantes, agentes dulcificantes, lubricantes y similares y uno o más medicamentos activos como será discutido posteriormente. El medicamento activo puede

15
16

comprender hasta aproximadamente 30% en peso, en forma preferente hasta aproximadamente 15% en peso, de la composición, dependiendo de la cantidad requerida para una dosificación terapéuticamente efectiva y los factores tales como su capacidad para ser granulado directamente, la cantidad de agentes saborizantes/dulcificantes requeridos para enmascarar el sabor o amargor del mismo y similares. Está dentro del alcance de la presente invención utilizar medicamentos que se revisten por el sabor u otra razón en las composiciones objetivo con la condición que los revestimientos no interfieran con ya sea la combinación o la desintegración de las tabletas.

La combinación de excipientes comprende, en total, hasta aproximadamente 85% en peso, en forma preferible de aproximadamente 50% a aproximadamente 80% en peso, de la composición.

El componente del excipiente de las composiciones de la presente invención es una combinación de un superdesintegrante, un agente dispersante, un agente de distribución, y un aglutinante. Los superdesintegrantes adecuados incluyen crospovidona, sodio de croscarmelosa, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa sustituida baja, almidón pregelatinizado y similares. El

16
X

superdesintegrante preferido para las composiciones objetivo es crospovidona puesto que se puede utilizar en grandes cantidades sin causar que una composicion que la contiene tenga una propensión al gel

5 Los agentes de dispersión adecuados, tambien algunas veces referidos en la tecnica como agentes antiaglutinantes, incluyen formas orto, meta y alfa de silicato de sodio triclinicas de los mismos, formas orto y meta de trisilicato de magnesio de los mismos y ácido
10 silícico El silicato de sodio es el agente de dispersión preferido Es particularmente preferido un alfa silicato de calcio triclinico, cristalino, comercialmente disponible de Aldrich Chemical Company el cual cumple con las siguientes especificaciones 1 3
15 m²/mg de area superficial, 0 63 g/cc de densidad en masa, 2 90 g/cc de densidad verdadera, y < 1% p/p de volátiles Tambien se ha encontrado que una variedad de grados farmacéuticos de silicato de calcio disponibles de otros distribuidores, como se muestra en la Tabla 1,
20 tambien producen formas de dosificación de disolución instantanea, satisfactorias Estos incluyen las formas orto y meta de silicato de calcio disponibles de Alfa-Aesar, silicatos de calcio sintéticos Micro-cel C y Micro-cel E, disponible de Celite Corp, Hubersorb 600 NF
25 y Hubersorb 250 NF disponible de J M Huber Corp y

combinaciones de varios grados de los mismos Se ha encontrado que estos productos cubren la siguiente gama de especificaciones para el silicato de calcio 1 0 m²/gm a 210 m²/gm de area superficial, 0 075 g/cc a 0 90 g/cc de densidad en masa, 1 70 g/cc a 2 90 g/cc de densidad verdadera, y < 1% a 14% p/p de volátiles la Tabla 1 lista las especificaciones individuales para cada uno de los materiales obtenidos de los distribuidores listados anteriormente

10

Tabla 1

Fuente	Descripción	Area superficial m ² /gm	Densidad en masa g/cc (±s d)	Densidad verdadera g/cc	Volátiles (% p/p)
Aldrich	CaSiO ₃ <mallá 200 (triclinico alfa cristalino)	1 3	0 627 (0 020)	2 934	0 50
Alfa Aesar	2CaO SiO ₂ (orto cristalino)	0 98	0 492 (0 003)	3 252	0 02
Alfa Aesar	CaSiO ₃ (meta cristalino)	2 5	0 867 (0 009)	2 940	0 50
Celcite	Micro-cel E (cristalino)	90 4	0 094 (0 006)	2 596	0 94
Celcite	Micro-cel C (amorfo)	191 3	0 120 (0 006)	2 314	5 11

JM Huber	Hubersorb 250NF (amorfo)	103 0	0 130 (0 008)	1 702	9 90
JM Huber	Hubersorb 600NF (amorfo)	209	0 075 (<0 001)	2 035	13 8

El alfa silicato de calcio triclinico se combina de manera ventajosa en las composiciones objetivo con al menos otro grado farmacéutico de silicato de calcio en donde la forma triclinica, alfa comprenderia de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de la combinacion. En contraste a su uso en composiciones convencionales para la formacion de tabletas, se considera inesperado que el agente de dispersion, es decir, silicato de sodio, sea el constituyente primario de la combinacion de excipientes de las formulaciones objetivo puesto que es reconocido en general por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica como que es pobremente comprensible.

Ejemplos de agentes de distribucion adecuados para la combinacion de excipientes de las formulaciones objetivo incluyen sílice amorfo, sílice ahumado, tierra diatomácea, talco, caolín, trisilicato de magnesio aluminio y similares, con sílice amorfo que es especialmente preferido.

19 ~~10~~

El componente final de la combinacion de excipientes de las composiciones de la invención es un aglutinante Los aglutinantes adecuados son aquellos que también funcionan como un agente de absorberencia por capilaridad o de distribucion en que éstos actuan para promover la captación de agua en las formas de dosificacion hechas de los mismos Los aglutinantes adecuados incluyen carbohidratos tales como, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, almidón, lactosa y también manitol y fosfato de calcio La celulosa microcristalina es el aglutinante preferido La celulosa microcristalina es comercialmente disponible como Avicel® PH (grado farmaceutico) de FMC Corporation, Filadelfia, Pa , particularmente Avicel® PH 101, PH 102, PH 103, PH 112, PH 200, PH 301, PH 302 y Ceolus La celulosa microcristalina también es disponible de Mendell, Penwest Company, Patterson, N Y , como Emococel® 90M y Emcocel® 50M, las cuales se podrían utilizar satisfactoriamente Es particularmente preferida en las presentes formulaciones Avicel® PH 102 o una combinacion de Avicel® PH 102 y Avicel® pH 200 como será descrito posteriormente

En una modalidad preferida de la presente invencion, la combinacion de excipientes de las presentes formulaciones comprende crospovidona como el

20
A7

superdesintegrante, silicato de calcio como el agente de dispersion, sílice amorfo como el agente de distribucion y celulosa microcristalina como el aglutinante La gama de los miembros de la combinación de excipientes de las composiciones objetivo es de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, en forma preferible de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, por ciento en peso del superdesintegrante, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70, en forma preferible de aproximadamente 35 a aproximadamente 45, por ciento en peso del agente de dispersion, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, en forma preferible de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3, por ciento en peso del agente de distribucion, y de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, en forma preferible de aproximadamente 12 a aproximadamente 20, por ciento en peso del aglutinante, todos en base al peso total de la composición inclusive uno o más medicamentos Una combinacion de excipientes particularmente preferida comprende aproximadamente 7 por ciento en peso del superdesintegrante, aproximadamente 40 por ciento en peso del agente de dispersion, aproximadamente 2 por ciento en peso del agente de distribución y aproximadamente 15 por ciento en peso del aglutinante,

21 / 22

en base al peso total de la composición inclusive el(los) medicamento(s)

Las formulaciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes convencionales encontrados en preparaciones similares conocidas en la técnica y reconocidas como aprobadas para el uso en las preparaciones a ser tomadas en el cuerpo. Estos incluirían, por ejemplo, sabores naturales y artificiales, polioles tales como manitol, sorbitol, maltitol y xilitol, agentes dulcificantes, artificiales tales como ester 1-metilico de N- α -L-Aspartil-L-fenilalanina (aspartame) y 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-ona-2,2-dioxido, particularmente sal de potasio del mismo (acesulfame K), auxiliares de sabor tales como ácido tartárico, lubricantes para la formación de tabletas, tales como estearato de magnesio, y similares. Aquellos expertos en la técnica de la combinación farmacéutica apreciarán que la cantidad de agentes saborizantes y dulcificantes, si los hay, presentes en las composiciones de la presente invención será directamente proporcional al sabor y amargor del medicamento. Los agentes saborizantes y dulcificantes no sirven para revestir el medicamento, pero son adecuados para enmascarar el sabor desagradable de los medicamentos en mezcla homogénea con los mismos. En

22 3

general, el total de tales ingredientes convencionales no excederán aproximadamente 32 por ciento, en forma preferible de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 por ciento en peso en base al peso total de la
5 composición

El medicamento de las composiciones de la presente invención típicamente no excederá aproximadamente 30 por ciento en peso, en forma preferible de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 por
10 ciento en peso de la composición Aquellos de experiencia ordinaria en la técnica apreciarán que las características físicas del medicamento mismo, es decir, su tamaño de partícula y morfología, influirán directamente su contenido limitante en las composiciones
15 objetivo Claramente, debe haber suficiente medicamento en la forma de dosificación producida de las composiciones objetivo para proporcionar una dosificación terapéuticamente efectiva Mientras que las formas de dosificación sólidas se pueden preparar de las
20 formulaciones { de la presente invención mediante cualquier técnica reconocida, inclusive la granulación humeda, es una, ventaja particular que las formulaciones pueden ser granuladas en seco sin el uso de equipo y condiciones especializados, lo cual las hace adecuadas

23 ~~20~~

para la elaboración de medicamentos que son sensibles a la humedad y a altas temperaturas

Ejemplos de medicamentos que se pueden elaborar en las tabletas de disolución instantánea de acuerdo con la presente invención incluyen, sin proponer una limitación, antihistaminas, agentes anti-mareo o náuseas, analgesicos, agentes antiinflamatorios, antibióticos, agentes que disminuyen el colesterol, agentes de anti-ansiedad, anti-hipertensivos, agentes anti-cáncer, hipnoticos, agentes anti-úlceras, dilatadores coronarios, antivirales, anti-psicóticos, anti-depresivos, agentes neuromusculares, anti-diarreicos, agentes hipoglicémicos, supresores de la tiroides, agentes anabólicos, antiesposmodicos, agentes antimigraña, diuréticos, estimulantes, descongestionantes, relajantes uterinos, anti-arritmicos, compuestos de disfunción eréctil masculina, abridores del canal Maxi-K o agentes neuroprotectores para el tratamiento de la apoplejía o enfermedad de Alzheimer y combinaciones terapéuticamente apropiadas de los mismos. Los agentes terapéuticos, específicos que se encuentran dentro de las categorías anteriores incluyen, nuevamente sin proponer una limitación, aripiprazol, ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno, maleato de clorofeniramina, pseudoefedrina, HCl de difenhidramina,

24/5

ranitidina, fenilpropanolamina, cimetidina, loperamida, meclizina, cafeina, entecavir, cefprozil, agonistas melatonérgicos, pravastatina, captoprilo, fosinopril, irbesartano, omapatrilato, gatifloxacina y desquinoína y combinaciones farmacéuticamente apropiadas de los mismos

Como se estableció anteriormente, una ventaja indudable de la composición de la presente invención es que ésta puede ser granulada en seco en granulos estables, finos que se pueden comprimir directamente en formas de dosificación oral de disolución instantánea, farmacéuticamente elegantes, por ejemplo tabletas, tabletas en forma de cápsula, obleas y similares. En forma preferente, los granulos para las formas de dosificación de disolución instantánea de acuerdo con la presente invención, se forman en dos pasos. El procedimiento comprende formar inicialmente granulos, referido en la presente como la intragranulación, al mezclar todos los medicamentos, el agente de dispersión, el agente de distribución, otros ingredientes convencionales como se describen anteriormente y una porción de cada uno de los superdesintegrantes, el aglutinante y el lubricante para la formación de tabletas conjuntamente en un mezclador adecuado para asegurar la distribución uniforme en todo respecto. Un

mezclador V convencional es un aparato preferido para este paso. Mientras que una porción menor del agente de dispersión se puede omitir de la intragranulación, se prefiere que todo se incorpore en la misma. La mezcla combinada luego se comprime en un compactador de rodillo, convencional que tiene un orificio tal que los comprimidos del mismo están en forma de cintas. De manera alternativa, se puede utilizar un proceso de formación de trozos. Los comprimidos del compactador de rodillo o los trozos del formador de trozos se pasan a través de un tamiz fino, por ejemplo un tamiz de malla 30 (600 micras), por lo cual se rompen en gránulos entre aproximadamente 150 y 400 micras de tamaño. Estos gránulos de la intragranulación, preparados de esta manera, se mezclan después en un mezclador adecuado con los ingredientes restantes, es decir, los superdesintegrantes, el aglutinante y el lubricante, referidos en la presente como los ingredientes de la extragranulación, para formar una mezcla final que se puede comprimir directamente en las formas de dosificación farmacéuticas utilizando equipo convencional tal como una prensa para tabletas. Preferiblemente que comprimir directamente la mezcla final en la formación, puesto es estable, se puede almacenar y prensar subsecuentemente en las formas de

26 ~~10~~

dosificación en un tiempo posterior Es una ventaja
indudable de la invención superditada que estas
operaciones se llevan a cabo sin la necesidad de
recurrir a un manejo especial tal como tomar
5 precauciones contra cualquier humedad que entra en
contacto con los ingredientes o los gránulos, y sin el
uso de condiciones de temperatura y humedad
especialmente controladas

La granulacion comprende de aproximadamente 80
10 a 99, en forma preferible de aproximadamente 85 a 95, en
forma mas preferible aproximadamente 90, por ciento en
peso de la mezcla final En base al peso de la mezcla
final, la intragranulacion comprende preferentemente
hasta aproximadamente 30 por ciento en peso, en forma
15 preferible de aproximadamente 6 a 20 por ciento en peso,
del aglutinante, hasta aproximadamente 5 por ciento en
peso, en forma preferible de aproximadamente 2 a 4 por
ciento en peso, del superdesintegrante, y todo el agente
de dispersión y el agente de distribucion El
20 aglutinante y el superdesintegrante se dividen entre los
ingredientes de la intragranulacion y la
extragranulación en las relaciones en peso de
aproximadamente 2 1 a 4 1 para el aglutinante y 0 5 2 0
a 2 0 0 5 para el superdesintegrante El lubricante para
25 la formación de tabletas, convencional se divide

27
✓

aproximadamente de forma igual entre los ingredientes de la intragranulación y la extragranulación

La mezcla final se forma al mezclar los componentes de la intragranulación y de la extragranulación de la combinación de excipientes, 5 adicionar el resto de lubricante para la formación de tabletas a la misma y mezclar hasta que este uniforme De manera alternativa, se puede utilizar un planteamiento de compresión directa en el cual todos los 10 ingredientes con la excepción del lubricante para la formación de tabletas se combinan en un mezclador adecuado, tal como un mezclador V convencional, al formar geométricamente la masa completa de la composición por medio de un mezclado secuencial durante 15 tres minutos después de cada adición, y finalmente adicionar el lubricante a la mezcla después de que se han mezclado todos los otros ingredientes

Las tabletas comprimidas en una prensa de tabletas convencional de la mezcla final obtenidas de ya sea una granulación de un paso o una mezcla de 20 compresión directa, fueron farmacéuticamente elegantes y se desintegraron en agua dentro de diez segundos Una tableta se considera como desintegrada cuando esta se ha descompuesto a granulos y no existen grumos 25 discernibles, restantes Puesto que el medicamento no se

28

une íntimamente a ninguno de los ingredientes de la
composicion, éste se libera dentro del mismo período de
tiempo La ventaja más notable de las composiciones
objetivo es que las formas de dosificación se pueden
5 preparar de las mismas, las cuales son fuertes y, por lo
tanto, evitan la necesidad de empaquetamiento de dosis
unitaria, especializado y de manejo cuidadoso durante la
preparacion o uso como es frecuentemente el caso con las
presentes formas de dosificación Las formas de
10 dosificacion preparadas de las formulaciones de la
presente invencion se pueden empaquetar en paquetes en
forma de ampolla o en botellas de HDPE

Se entiende que otras diversas modalidades y
modificaciones en la practica de la invención serán
15 aparentes para, y se pueden hacer facilmente por,
aquellos de experiencia ordinaria en la técnica sin
apartarse del alcance y espíritu de la invencion como se
describe anteriormente Por consiguiente, no se propone
que el alcance de las reivindicaciones anexas a la
20 presente se limite a la descripción exacta expuesta
anteriormente, sino preferentemente que las
reivindicaciones sean construidas como que abarcan todas
las características de la novedad patentable que reside
en la presente invención, inclusive todas las
25 características y modalidades que serían tratadas como

29

equivalentes de la misma por aquellos expertos en la tecnica a la cual pertenece la invención La invencion ademas se describe con referencia al siguiente trabajo experimental

5

EJEMPLO 1

Las tabletas de disolución instantánea se prepararon como sigue

10

Intragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Xylitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de Calcio	43 35	86 7
Crospovidona	3	6
Silice amorfo	2	4
Aspartame	2	4
Sabor de cerezo silvestre	0 15	0 3
Acido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0 25	0 5
Peso total	92 75	185 5

30
27

Los ingredientes, excepto por el estearato de magnesio, se combinaron en un mezclador V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se adicionaron todos. Luego se adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos adicionales. La composición mezclada se comprimió a una presión de 30-35 kgF/cm² en un equipo compactador, comercial con un orificio tal que los comprimidos de la misma están en forma de cintas. Las cintas se pasaron a través de un tamiz de malla 30 (600 micras) para formar granulos estables de aproximadamente 150 a 400 micras.

Ingredientes de la Extragranulación

15

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Intragranulación	92.75	185.5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0.25	0.5
Peso total	100	200

La intragranulación se colocó en el mezclador y el Avicel® PH 200 y la crospovidona se adicionaron a la misma y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se

31

adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se combino durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final Las tabletas comprimidas de la misma tuvieron una fuerza de rompimiento de 2 3 kP (3 5 SCU) y se desintegraron en 10 segundos en 5 ml de agua La composición de la mezcla final demostro excelente flujo y estuvo libre de otros problemas tales como ruptura, recubrimiento y adherencia Se ha encontrado que la utilizacion de Avicel® PH 102 para la intragranulación y Avicel® PH 200 para el ingrediente de extragranulacion aumentó la calidad de las tabletas resultantes

EJEMPLO 2

15

Las tabletas de disolución instantanea que contienen una combinación de dos grados de silicato de calcio se prepararon como sigue

20 Intragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Xylitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24

32

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Silicato de Calcio (cristalino, alfa triclinico)	33 35	66 7
Hubersorb 600 NF (silicato de calcio amorfo)	10	20
Crospovidona	3	6
Silice amorfo	2	4
Aspartame	2	4
Sabor de cerezo silvestre	0 15	0 3
Acido tartarico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0 25	0 5
Peso total	92 75	185 5

Los ingredientes, excepto por el estearato de magnesio, se combinaron en un mezclador V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se adicionaron todos. Se adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos adicionales. La composición mezclada se comprimió y se tamizó para formar granulos estables de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

33
24

Ingredientes de la Extragranulacion

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Intragranulación	92 75	185 5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0 25	0 5
Peso total	100	200

La intragranulacion se colocó en el mezclador
5 y se adicionaron el Avicel® PH 200 y la crospovidona a
la misma y se mezclaron durante cinco minutos Luego se
adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se combinó
durante tres minutos adicionales para formar la mezcla
final Las tabletas comprimidas de la misma tuvieron una
10 fuerza de rompimiento de 2 0 kP (3 1 SCU) y se
desintegraron en 10 segundos en 5 ml de agua

EJEMPLO 3

Las tabletas de disolución instantánea que
15 contienen aripiprazol, un fármaco antiesquizofenico, se
prepararon como sigue

34 L
AIntragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Aripiprazol	15	30
Xylitol (300) Xylisorb	25	50
Avicel® PH 102	6	12
Silicato de Calcio	37	74
Crospovidona	3	6
Silice amorfo	2	4
Aspartame	2	4
Sabor de cerezo silvestre	0 15	0 3
Acido tartarico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0 25	0 5
Peso total	94 4	188 8

Los ingredientes, excepto por el estearato de magnesio, se combinaron en un mezclador V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se adicionaron todos. Se adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos adicionales. La composición mezclada se comprimio y se tamizo para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

35

Ingredientes de la Extragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Intragranulación	94 4	188 8
Avicel® PH 200	1 1	2 2
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0 5	1
Peso total	100	200

La intragranulación se colocó en el mezclador y se adicionaron el Avicel® PH 200 y la crospovidona a la misma y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final. Las tabletas comprimidas de la misma tuvieron una fuerza de rompimiento de 20 kP (31 SCU) y se desintegraron en 10 segundos en 5 ml de agua.

EJEMPLO 4

Las tabletas de disolución instantánea que contienen aripiprazol se prepararon como sigue:

36
25

Intragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Aripiprazol	0 5	1
Xylitol (300) Xylisorb	27	54
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de Calcio	42	84
Crospovidona	3	6
Silice amorfo	2	4
Aspartame	2	4
Sabor de cerezo silvestre	0 15	0 3
Acido tartarico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0 25	0 5
Peso total	92 9	185 8

Los ingredientes, excepto por el estearato de
5 magnesio, se combinaron en un mezclador V comercial en
proporciones geometricas durante 5 minutos cada uno
hasta que se adicionaron todos Se adicionó el estearato
de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos
adicionales La composición mezclada se comprimió y se
10 tamizó para formar granulos estables de acuerdo con el
procedimiento del Ejemplo 1

37
X
3Ingredientes de la Extragranulacion

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Intragranulación	92 9	185 8
Avicel® PH 200	2 6	5 2
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0 5	1
Peso total	100	200

La intragranulación se colocó en el mezclador
5 y el Avicel® PH 200 y la crospovidona se adicionaron a
la misma y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se
adiciono el estearato de magnesio y la mezcla se combinó
durante tres minutos adicionales para formar la mezcla
final. Las tabletas comprimidas de la misma tuvieron una
10 fuerza de rompimiento de 2 3 kP (3 5 SCU) y se
desintegraron en 10 segundos en 5 ml de agua.

EJEMPLO 5

15 Las tabletas de disolucion instantánea se
pueden preparar para contener el medicamento antiviral
entecavir como sigue

38
29Intragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Entecavir	1	2
Xylitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	10	20
Silicato de Calcio	45	90
Crospovidona	4	8
Silice amorfo	2	4
Aspartame	2	4
Sabor de cerezo silvestre	0 25	0 5
Acido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0 25	0 5
Peso total	94 5	189

Los ingredientes, excepto por el estearato de magnesio, se combinaron en un mezclador V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se adicionaron todos. Se adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos adicionales. La composición mezclada se comprimio y se tamizó para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

39

Ingredientes de Extragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Intragranulacion	94 5	189
Avicel® PH 200	2	4
Crospovidona	3	6
Estearato de magnesio	0 5	1
Peso total	100	200

5 La intragranulación se colocó en el mezclador
y el Avicel® PH 200 y la crospovidona se adicionaron a
la misma y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se
adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se combino
durante tres minutos adicionales para formar la mezcla
10 final. Las tabletas comprimidas de la misma tuvieron una
fuerza de rompimiento de 2 3 kP (3 5 SCU) y se
desintegraron en 10 segundos en 5 ml de agua. Las
relaciones de porcentaje p/p/ enseñadas en este ejemplo
también se pueden utilizar para formular una composición
15 adecuada de la presente invención que comprende 0 1 mg
de entecavir por dosificación unitaria.

40
H

EJEMPLO 6

Las tabletas de disolucion instantanea se
pueden preparar para contener el medicamento antibiotico
5 cefprozil como sigue

Intragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Cefzil	25	125
Xylitol (300) Xylisorb	17	85
Avicel® PH 102	6	30
Silicato de Calcio	35	175
Crospovidona	3	15
Silice amorfo	2	10
Aspartame	2	10
Sabor de cerezo silvestre	0 25	1 25
Acido tartarico	2	10
Acesulfame K	2	10
Estearato de magnesio	0 25	1 25
Peso total	94 5	472 5

10 Combinar los ingredientes, excepto por el
estearato de magnesio, en un mezclador V comercial en

411

proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se adicionen todos Luego adicionar el estearato de magnesio a la mezcla preparada y mezclar durante tres minutos adicionales Luego comprimir la 5 composición mezclada y tamizar para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1

Ingredientes de la Extragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Intragranulacion	94 5	472 5
Avicel® PH 200	2	10
Crospovidona	3	15
Estearato de magnesio	0 5	2 5
Peso total	100	500

10

Colocar la intragranulación en el mezclador y adicionar el Avicel® PH 200 y la crospovidona a la misma y mezclar durante cinco minutos Luego adicionar estearato de magnesio a la mezcla y mezclar durante tres 15 minutos adicionales para formar la mezcla final Comprimir las tabletas de la misma para tener una fuerza de rompimiento de 2 5 kP (3 8 SCU) y un tiempo de desintegraron de 10 segundos o menos en 5 ml de agua

4/2 27

EJEMPLO 7

Las tabletas de disolución instantánea se pueden preparar para contener el medicamento antihipertensivo irbesartano como sigue

Intragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Irbesartano	25	125
Xylitol (300) Xylisorb	17	85
Avicel® PH 102	6	30
Silicato de Calcio	35	175
Crospovidona	3	15
Silice amorfo	2	10
Aspartame	2	10
Sabor de cerezo silvestre	0 25	1 25
Acido tartarico	2	10
Acesulfame K	2	10
Estearato de magnesio	0 25	1 25
Peso total	94 5	472 5

Combinar los ingredientes, excepto por el estearato de magnesio, en un mezclador V comercial en

43
~~44~~

proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se adicionen todos Luego adicionar el estearato de magnesio a la mezcla preparada y mezclar durante tres minutos adicionales Luego comprimir la 5 composición mezclada y tamizar para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1

Ingredientes de la Extragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Intragranulacion	94 5	472 5
Avicel® PH 200	2	10
Crospovidona	3	15
Estearato de magnesio	0 5	2 5
Peso total	100	500

10

Colocar la intragranulación en el mezclador y adicionar el Avicel® PH 200 y la crospovidona a la misma y mezclar durante cinco minutos Luego adicionar el estearato de magnesio a la mezcla y mezclar durante 15 tres minutos adicionales para formar la mezcla final Comprimir las tabletas de la misma para tener una fuerza de rompimiento de 2 5 kP (3 8 SCU) y un tiempo de desintegraron de 10 segundos o menos en 5 ml de agua

44

EJEMPLO 8

Las tabletas de disolución instantánea se pueden preparar para contener el antibiótico de 5 quinolona, des-Quinolona como sigue

Intragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
des-Quinolona	20 0	100
Xylitol (300) Xylisorb	22 0	110
Avicel® PH 102	6 0	30
Silicato de Calcio	35 0	175
Crospovidona	3 0	15
Silice amorfo	2 0	10
Aspartame	2 0	10
Sabor de cerezo silvestre	0 25	1 25
Acido tartárico	2 0	10
Acesulfame K	2 0	10
Estearato de magnesio	0 25	1 25
Peso total	94 5	472 5

10 Combinar los ingredientes, excepto por el estearato de magnesio, en un mezclador V comercial en

45
46

proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se adicionen todos Luego adicionar el estearato de magnesio a la mezcla preparada y mezclar durante tres minutos adicionales Luego comprimir la
5 composición mezclada y tamizar para formar granulos estables de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1

Ingredientes de Extragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Intragranulacion	94 5	472 5
Avicel® PH 200	2 0	10 0
Crospovidona	3 0	15 0
Estearato de magnesio	0 5	2 5
Peso total	100	500

10

Colocar la intragranulacion en el mezclador y adicionar el Avicel® PH 200 y la crospovidona a la misma y mezclar durante cinco minutos Luego adicionar estearato de magnesio a la mezcla y mezclar durante tres
15 minutos adicionales para formar la mezcla final Comprimir las tabletas de la misma para tener una fuerza de rompimiento de 2 5 kP (3 8 SCU) y un tiempo de desintegración de 10 segundos o menos en 5 ml de agua

46

EJEMPLO 9

Las tabletas de disolución instantanea se pueden preparar para contener el antibiótico 5 gatifloxacín (Tequin®), como un co-precipitado de sabor enmascarado (30% p/p activo) para suministrar 50 mg de dosis

Intragranulación

10

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
co-precipitado de Gatifloxacín ácido esteárico	33 3	166 7
Xylitol (300) Xylisorb	11 7	58 5
Avicel® PH 102	6 0	30
Silicato de Calcio	32 0	160
Crospovidona	3 0	15
Silice amorfo	2 0	10
Aspartame	2 0	10
Sabor de cerezo silvestre	0 25	1 23
Acido tartárico	2 0	10
Acesulfame K	2 0	10
Estearato de magnesio	0 25	1 25
Peso total	94 5	472 5

47 17

Combinar los ingredientes, excepto por el estearato de magnesio, en un mezclador V comercial en proporciones geometricas durante 5 minutos cada uno hasta que se adicionen todos Luego adicionar el estearato de magnesio a la mezcla preparada y mezclar durante tres minutos adicionales Luego comprimir la composición mezclada y tamizar para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1

10

Ingredientes de la Extragranulación

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/p</u>	<u>Mg por tableta</u>
Intragranulación	94 5	472 5
Avicel® PH 200	2 0	10 0
Crospovidona	3 0	15 0
Estearato de magnesio	0 5	2 5
Peso total	100	500

Colocar la intragranulación en el mezclador y adicionar Avicel® PH 200 y crospovidona a la misma y mezclar durante cinco minutos Luego adicionar estearato de magnesio a la mezcla y mezclar durante tres minutos adicionales para formar la mezcla final Comprimir las

48
~~49~~

tabletas de la misma para tener una fuerza de
rompimiento de 2 5 kP (3 8 SCU) y un tiempo de
desintegraron de 10 segundos o menos en 5 ml de agua

49 ~~20~~REIVINDICACIONES

1 Una forma de dosificación farmacéutica de
disolución instantánea, caracterizada porque comprende
5 un medicamento y una combinación de cuatro excipientes
que consisten de un superdesintegrante, un agente de
dispersión, un agente de distribución, y un aglutinante }

2 Una forma de dosificación de disolución
10 instantánea de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada porque comprende no más de aproximadamente
30 por ciento en peso del medicamento, y no más de
aproximadamente 85 por ciento en peso del total de la
combinación de los cuatro excipientes

15

3 Una forma de dosificación de disolución
instantánea de conformidad con la reivindicación 2,
caracterizada porque la combinación de cuatro
excipientes comprende, en base al peso total de la forma
20 de dosificación, de aproximadamente 4 a aproximadamente
8 por ciento en peso del superdesintegrante, de
aproximadamente 20 a aproximadamente 70 por ciento en
peso del agente de dispersión, de aproximadamente 1 a
aproximadamente 10 por ciento en peso del agente de

50 X
5

distribución y de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento en peso del aglutinante

4 Una forma de dosificación de disolución instantánea de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la combinación de cuatro excipientes comprende, en base al peso total de la forma de dosificación, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 por ciento en peso del superdesintegrante, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 por ciento en peso del agente de dispersion, de aproximadamente 15 a aproximadamente 3 por ciento en peso del agente de distribución y de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 por ciento en peso del aglutinante

15

5 Una forma de dosificación de disolución instantánea de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación es una tableta, el superdesintegrante se selecciona del grupo que consiste de crospovidona, sodio de croscarmelosa, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa sustituida baja y almidón pregelatinizado, el agente de dispersion se selecciona del grupo que consiste de orto-, meta- y alfa-silicato de calcio triclinico, orto y meta-trisilicato de magnesio y ácido silícico, el

20

25

51
20
7

agente de distribución se selecciona del grupo que
consiste de sílice amorfo, sílice ahumado, tierra
diatomácea, talco, caolín y trisilicato de magnesio
alumino, y el aglutinante se selecciona del grupo que
5 consiste de celulosa microcristalina, hidroxipropil
celulosa, etil celulosa, lactosa, manitol y fosfato de
calcio

6 Una tableta de disolución instantánea de
10 conformidad con la reivindicación 5, caracterizada
porque el superdesintegrante es crospovidona, el agente
de dispersión es alfa-silicato de calcio triclinico, el
agente de distribución es sílice amorfo, y el
aglutinante es celulosa microcristalina

15

7 Una tableta de disolucion instantanea de
conformidad con la reivindicación 6, caracterizada
porque el agente de dispersion es una combinación de
alfa-silicato de calcio triclinico y al menos otro grado
20 farmacéutico^o de silicato de calcio

8 Una tableta de disolución instantánea de
conformidad con la reivindicación 7, caracterizada
porque el alfa-silicato de calcio triclinico comprende
25 de aproximadamente 10% a 90% en peso de la combinación

9 Un método para formar granulos adecuados
para comprimir en formas de dosificación de disolución
instantánea, caracterizado porque comprende mezclar en
seco en una mezcla un medicamento, y una combinación de
5 cuatro excipientes que consisten de un
superdesintegrante, un agente de dispersión, un agente
de distribucion y un aglutinante, comprimir la mezcla a
través de un compactador o formador de trozos adecuado
para formar comprimidos o trozos y pasar los comprimidos
10 o trozos a traves de un tamiz para formar gránulos

10 Un método para formar gránulos de
conformidad con la reivindicacion 9, caracterizado
porque el superdesintegrante se selecciona del grupo que
15 consiste de crospovidona, sodio de croscarmelosa,
glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa
sustituida baja y almidon pregelatinizado, el agente de
dispersión se selecciona del grupo que consiste de
orto-, meta- y alfa-silicato de calcio triclinico, orto-
20 y meta-trisilicato de magnesio y ácido silícico, el
agente de distribucion se selecciona del grupo que
consiste de sílice amorfo, sílice ahumado, tierra
diatomácea, talco, caolín y trisilicato de magnesio
aluminio, y el aglutinante se selecciona del grupo que
25 consiste de celulosa microcristalina, hidroxipropil

53
~~12~~

celulosa, etil celulosa, lactosa, manitol y fosfato de calcio

11 Un metodo para formar granulos de
5 conformidad con la reivindicación 10, caracterizado
porque el superdesintegrante es crospovidona, el agente
de dispersion es alfa-silicato de calcio triclinico, el
agente de distribución es sílice amorfo, y el
aglutinante es celulosa microcristalina

10

12 Un método para formar gránulos de
conformidad con la reivindicacion 11, caracterizado
porque el agente de dispersión es una combinacion de
alfa-silicato de calcio triclinico y al menos otro grado
15 farmaceutico de silicato de calcio

13 Un método para formar granulos de
conformidad con la reivindicación 9, caracterizado
porque comprende adicionalmente el paso de mezclar los
20 granulos con cantidades adicionales del
superdesintegrante y el aglutinante para formar una
mezcla final adecuada para la compresión directa en las
tabletas

54 

14 Un método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque los granulos comprenden de aproximadamente 80% a aproximadamente (90%) en peso de la mezcla final

5

15 Una forma de dosificación de disolución instantanea, caracterizada porque se forma al comprimir los granulos de la reivindicación 9

10

16 Una forma de dosificación de disolucion instantánea, caracterizada porque se forma al comprimir los granulos de la reivindicacion 10

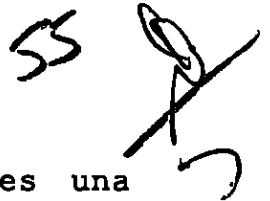
15

17 Una forma de dosificacion de disolución instantánea, caracterizada porque se forma al comprimir los granulos de la reivindicación 13

20

18 Una forma de dosificación de disolución instantánea de conformidad con la reivindicacion 17, caracterizada porque la forma de dosificacion es una tableta y el medicamento es entercavir

19 Una forma de dosificación de disolución instantanea de conformidad con la reivindicación 17,

SS 

caracterizada porque la forma de dosificación es una tableta y el medicamento es cefprozil

20 Una forma de dosificación de disolución
5 instantánea de conformidad con la reivindicación 17,
caracterizada porque la forma de dosificación es una
tableta y el medicamento es irbesartan

21 Una forma de dosificación de disolución
10 instantánea de conformidad con la reivindicación 17,
caracterizada porque la forma de dosificación es una
tableta y el medicamento es aripiprazol

22 Una forma de dosificación farmaceutica de
15 disolución instantánea de conformidad con la
reivindicacion 1, caracterizada porque se prepara al
combinar en seco en una mezcla, un medicamento y una
combinación de cuatro excipientes que consisten de un
superdesintegrante, un agente de dispersión, un agente
20 de distribucion y un aglutinante, comprimir la mezcla a
traves de un compactador o formador de trozos adecuado
para formar comprimidos o trozos y pasar los comprimidos
o trozos a traves de un tamiz para formar los granulos

56
X
5

23 Una forma de dosificación farmacéutica de disolución instantánea, caracterizada porque comprende un medicamento y una combinación de tres excipientes que consisten de un superdesintegrante, un agente de dispersión, un agente de distribución y un aglutinante en donde el superdesintegrante se selecciona del grupo que consiste de crospovidona, sodio de croscarmelosa, glicolato de almidón sódico, hidroxipropil celulosa sustituida baja y almidón pregelatinizado, el agente de dispersión se selecciona del grupo que consiste de orto-, meta- y alfa-silicato de calcio triclinico, orto y meta-trisilicato de magnesio y ácido silícico y el aglutinante se selecciona del grupo que consiste de celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, lactosa, manitol y fosfato de calcio

24 Una forma de dosificación de disolución instantánea de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque la forma de dosificación es una tableta y el medicamento se selecciona del grupo que consiste de aripiprazol, maleato de clorfeniramina, pseudoefedrina, HCl de difenhidramina, fenilpropanolamina, cimetidina, loperamida, meclizina,

57

entecabir, cefprozil, pravastatina, captoprilo,
fosinopril, irbesartan, omapatrilat, gatifloxacin y
desquinolona

E.

58 RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan gránulos para la producción de formas de dosificación oral, farmacéuticas, de disolución instantánea. Además de uno o más medicamentos, los granulos se componen de una combinación de excipientes que consiste de un superdesintegrante, un agente de dispersión, un agente de distribución, y un aglutinante y también pueden incluir otros ingredientes convencionales tales como agentes dulcificantes y saborizantes. Los gránulos objetivo son ventajosos en que estos son estables y se pueden preparar sin la ayuda de solventes y sin la necesidad de ambientes o manejo especiales. Las formas de dosificación, especialmente tabletas, preparadas de los mismos en un equipo convencional se desintegran en la boca abajo de aproximadamente veinticinco segundos.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención ([]
- Descripción 6 []
- Reivindicaciones 50 []
- Resumen 59 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Radicación 00359228 00036000
 Fecha (AMD) 2023-08-08 17:18:42
 Trámite C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador 334 12 21 2 3 4
 Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-59228

Fecha 9 de Agosto del 2000

Se certifica que

Desde fecha 7 de mayo de 1999 ,
del folio 106 177 al folio 106 186 del libro
de Protocolo NO 370 , obra el poder NO 19358
conferido por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(a) en Princeton, New Jersey,
E U A

al doctor Ramiro Castro Duque y/o Hector
Gómez Mejia

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado 202022

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-59228

Practicado el examen juridico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344 art 14-a)

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344, literal g) del art 4 del Decreto 117/94)

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art 4 D-3 Convenio de Paris Concepto 5 de enero de 1999 SIC)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad

En consecuencia, se conceptua que esta solicitud

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C , 9 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1332
00 059 2-28
A 61 K 9/20

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decision 344 se determino que esta solicitud de **Patente de Invención**

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art 13-d)
 SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D C ,
Octubre 12, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

63

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1332
EXPEDIENTE	00 059 228
IPC	A 61 K 9/20

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones

- 1 La expresión "comprende no más de aproximadamente 30 (85) por ciento", no define ni concreta cuál es el porcentaje del compuesto dentro de la composición inventada Hacer la aclaración necesaria De la misma manera, para todas las reivindicaciones en las cuales se utiliza la expresión "aproximadamente"
- 2 Debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de lo mas característico de la composición para la dosificación oral de disolución instantanea inventada
- 3 Adjuntar tambien la tarjeta del archivo temático con el debido resumen

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogota, D C Octubre 12 del 2000
--	------------------------------------	--

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-59228

AUTO 2709

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE como apoderado de la Sociedad solicitante en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementen los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO TERCERO Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

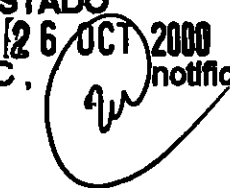
NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D C , a los 24 OCT. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C ,  notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA