19 19

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03029961 00010000
Fecha (AMD): 2004-02-12 12:51:00 Folios: 3
Tramite : 002 PATENTES D 369 CAMBIO DE 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE INSCRIPCION DE AFECTACIONES
2000-9

1

- [x] Patente de Invención
- [ ] Patente de Modelo de Utilidad
- [ ] Diseño Industrial
- [ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados
- [ ] Marca Colectiva
- [ ] Marca de Certificación
- [ ] Lema Comercial
- [ ] Nombre Comercial
- [ ] Enseña Comercial
- [ ] Marcas de Productos o Servicios

2 **SOLICITUD DE INSCRIPCION DE:**

- [ ] Transferencias
- [ ] Cambio de domicilio
- [ ] Prendas
- [ ] Modificación o limitación a reivindicaciones
- [ ] Cambio de nombre
- [x] Cambio de dirección
- [ ] Embargos

3 **SOLICITANTE**

Nombre: **CARLOS LUIS CAPRE BETANCOURT**
Dirección:
Teléfono: Fax:
E-mail:
Domicilio:

IDENTIFICACION

C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]

Número: **73.070.946 de Cartagena**

4 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre:
Dirección:
Teléfono:
E-mail:
Domicilio:

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]

5 **DATOS DE LA INSCRIPCION**

Título de la nueva creación o denominación del signo distintivo: **"NUEVA FORMA SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE 5-[2-ETOXI-5(4-METILPIPERAZIN-1-IL SULFONIL)FENIL]-1,6-DIHIDRO-1-METIL-3-PROPILPIRAZOLO[4,3-D]PIRIMIDIN-7-ONA CITRATO"**

Clasificación:

Número de expediente: **03-029-961**
Número de certificado :

Número de expediente o certificado de registro de marca asociada (si es lema) _____

Vigencia:

70 70

TRANSFERENCIA	CAMBIO DE NOMBRE	CAMBIO DE DOMICILIO
De: **Domicilio:** **A:.** **Domicilio:**	De: A:	**De:** **A:**
CAMBIO DE DIRECCION	**PRENDAS**	**EMBARGOS**
De: Carrera 17 No. 88-27, Of. 205 Domicilio: Bogotá, D.C., Colombia A: Diagonal 107 No. 36-45 Domicilio: Bogotá, D.C., Colombia	De: A:	De: A:

MODIFICACION O LIMITACION A REIVINDICACIONES

DESCRIPCION DEL INTERES LEGITIMO:

6 **Comprobante de pago No.** 041351 **Fecha:** 12-02-04

7 **Anexos**

- [x] Comprobante de pago de la tasa por valor de $ 213.000.oo.
- [ ] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento que respalda la inscripción de la Cesión de los Derechos sobre la marca
- [ ] Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- [ ] Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

8

NOMBRE: CARLOS LUIS CAPRE BETANCOURT **FIRMA:**

C.C. 73.070.946 de Cartagena

21
21

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03029361 00010000 Folios: 3
Fecha (AMD): 2004-02-12 12:51:06
Tramite : 002 PATENTES D 369 CAMBIO DE 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 11,351
FECHA : FEBRERO 12 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7321735	12/02/2004	566,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21588738	12/02/2004	224,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21588741	12/02/2004	213,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06 REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES,MAR	213,000.00
		TOTAL : $	213,000.00

SON: DOSCIENTOS TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

[illegible]

[illegible]

[illegible]

22

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. **03-29961**

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION** FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **533**, DE FECHA **31** DE **OCTUBRE** DE **2003**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL **30** DE **ENERO** DE **2004**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ____ _____ NO ____ **X** _____

US005250534A

23

United States Patent [19]

Bell et al.

[11] Patent Number: 5,250,534

[45] Date of Patent: Oct. 5, 1993

[54] PYRAZOLOPYRIMIDINONE ANTIANGINAL AGENTS

[75] Inventors: Andrew S. Bell; David Brown; Nicholas K. Terrett, all of Groton, Conn.

[73] Assignee: Pfizer Inc., New York, N.Y.

[21] Appl. No.: 882,988

[22] Filed: May 14, 1992

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 717,227, Jun. 18, 1991, abandoned.

[30] Foreign Application Priority Data

Jun. 20, 1990 [GB] United Kingdom 9013750

[51] Int. Cl.[5] A61K 31/505; C07D 487/04

[52] U.S. Cl. 514/258; 544/262

[58] Field of Search 544/262; 514/258

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,052,390 10/1977 Broughton et al. 544/118

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1095688 8/1988 Australia .
3309689 10/1989 Australia .
0201188 12/1986 European Pat. Off. .
0347146 12/1989 European Pat. Off. .
0349239 1/1990 European Pat. Off. .
0351058 1/1990 European Pat. Off. .
0352960 1/1990 European Pat. Off. .
0371731 6/1990 European Pat. Off. .

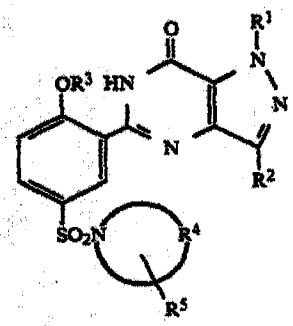
OTHER PUBLICATIONS

Hamilton, et al., J. Med. Chem., 30, 91-96 (1987).

Primary Examiner—Nicholas S. Rizzo
Assistant Examiner—Y. N. Gupta
Attorney, Agent, or Firm—Peter C. Richardson; Gregg C. Benson; James T. Jones

[57] ABSTRACT

Compounds of the formula:



wherein R^1 is H, C_1-C_3 alkyl, C_3-C_5 cycloalkyl or C_1-C_3 perfluoroalkyl; R^2 is H, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by OH, C_1-C_3 alkoxy or C_3-C_6 cycloalkyl, or C_1-C_3 perfluoroalkyl; R^3 is C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_3-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_6 perfluoroalkyl or (C_3-C_6 cycloalkyl)C_1-C_6 alkyl; R^4 taken together with the nitrogen atom to which it is attached completes a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4-N-(R^6)-piperazinyl group; R^5 is H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, NR^7R^8, or $CONR^7R^8$; R^6 is H, C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_3 alkoxy) C_2-C_6 alkyl, hydroxy C_2-C_6 alkyl, (R^7R^8N)C_2-C_6 alkyl, (R^7R^8NCO)C_1-C_6 alkyl, $CONR^7R^8$, $CSNR^7R^8$ or $C(NH)NR^7R^8$; R^7 and R^8 are each independently H, C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_3 alkoxy)C_2-C_4 alkyl or hydroxy C_2-C_4 alkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof, are selective cGMP PDE inhibitors useful in the treatment of cardiovascular disorders such as angina, hypertension, heart failure and atherosclerosis.

8 Claims, No Drawings

off-white solid (86%), m.p. 119°–120° C. Found: C,47.38; H,6.18; N,24.34. $C_9H_{14}N_4O_3$ requires C,47.78; H,6.24; N,24.77%

EXAMPLE 53

4-Amino-1-ethyl-3-n-propylpyrazole-5-carboxamide

The title compound was prepared from 1-ethyl-4-nitro-3-n-propylpyrazole-5-carboxamide, by the procedure described in Example 5, and was obtained as an off-white solid (100%), m.p. 93°–97° C. Found: C,55.17; H,8.34; N,28.93. $C_9H_{16}N_4O$ requires C,55.08; H,8.22; N,28.55%.

EXAMPLE 54

4-(2-Ethoxybenzamido)-1-ethyl-3-n-propylpyrazole-5-carboxamide

The title amide was prepared from 4-amino-1-ethyl-3-n-propylpyrazole-5-carboxamide and 2-ethoxybenzoyl chloride, following the procedure described in Example 6, and was obtained as a colourless solid (73%), m.p. 139°–141° C. Found: C,63.03; H,7.15; N,16.50. $C_{18}H_{24}N_4O_3$ requires C,62.77; H,7.02; N,16.27%.

EXAMPLE 55

5-(2-Ethoxyphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared from 4-(2-ethoxybenzamido)-1-ethyl-3-n-propylpyrazolo-5-carboxamide following the procedure of Example 7, and was obtained as a colourless solid (46%), m.p. 112°–114° C. Found: C,66.59; H,6.85; N,17.26. $C_{18}H_{22}N_4O_2$ requires C,66.23; H,6.79; N,17.17%.

EXAMPLE 56

5-(5-Chlorosulphonyl-2-ethoxyphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

The title compound was prepared from 5-(2-ethoxyphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one following the procedure of Example 8, and was obtained as a methylene chloride solvate (86%), m.p. 170°–172° C. Found: C,49.82; H,4.84; N,12.77. $C_{18}H_{21}ClN_4O_4S$; 1/6 CH_2Cl_2 requires C,49.70; H,4.90; N,12.77%.

EXAMPLE 57

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazinylsulphonyl)phenyl]-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

The title sulphonamide was prepared from 5-(5-chlorosulphonyl-2-ethoxyphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one and N-methylpiperazine following the procedure of Example 9 and was obtained as a colourless solid (43%), m.p. 160°–162° C. Found: C,57.24; H,6.17; N,16.83. $C_{23}H_{32}N_6O_4S$ requires C,56.54; H,6.60; N,17.20%. Rf 0.35 (silica; dichloromethane, methanol; 9:1).

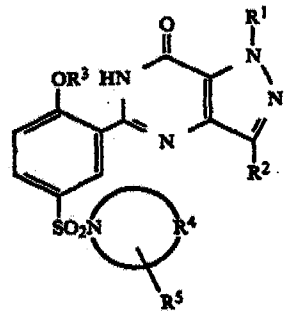
EXAMPLE 58

5-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazinylsulphonyl]phenyl}-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

The title sulphonamide was prepared from 5-(5-chlorosulphonyl-2-ethoxyphenyl)-1-ethyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one and N-(2-hydroxyethyl)piperazine following the procedure of Example 9 and was obtained as a colourless solid (88%), m.p. 191°–193° C. Found: C,55.74; H,6.55; N,15.78. $C_{24}H_{34}N_6O_5S$ requires C,55.58; H,6.61; H,16.20%.

We claim:

1. A compound of the formula:



(I)

wherein

R^1 is H, C_1–C_3 alkyl, C_3–C_5 cycloalkyl or C_1–C_3 perfluoroalkyl;

R^2 is H, C_1–C_6 alkyl optionally substituted by OH, C_1–C_3 alkoxy or C_3–C_6 cycloalkyl, or C_1–C_3 perfluoroalkyl;

R^3 is C_1–C_6 alkyl, C_3–C_6 alkenyl, C_3–C_6 alkynyl, C_3–C_7 cycloalkyl, C_1–C_6 perfluoroalkyl or (C_3–C_6 cycloalkyl)C_1–C_6 alkyl;

R^4 taken together with the nitrogen atom to which it is attached completes a 4-N-(R^6)-piperazinyl group;

R^5 is H, C_1–C_4 alkyl, C_1–C_3 alkoxy, NR^7R^8, or $CONR^7R^8$;

R^6 is H, C_1–C_6 alkyl, (C_1–C_3 alkoxy) C_2–C_6 alkyl hydroxy C_2–C_6 alkyl, (R^7R^8N)C_2–C_6 alkyl, (R^7R^8NCO)C_1–C_6 alkyl, $CONR^7R^8$, $CSNR^7R^8$ or $C(NH)NR^7R^8$;

R^7 and R^8 are each independently H, C_1–C_4 alkyl, (C_1–C_3 alkoxy)C_2–C_4 alkyl or hydroxy C_2–C_4 alkyl; and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein R^1 is H, methyl or ethyl; R^2 is C_1–C_3 alkyl optionally substituted by OH or methoxy; R^3 is C_2–C_3 alkyl or allyl; R^5 is H, NR^7R^8 or $CONR^7R^8$; R^6 is H, C_1–C_3 alkyl, hydroxy C_2–C_3 alkyl, $CONR^7R^8$, $CSNR^7R^8$ or $C(NH)NR^7R^8$; and R^7 and R^8 are each independently H or methyl.

3. A compound as claimed in claim 2 wherein R^1 is methyl; R^2 is n-propyl; R^3 is ethyl, n-propyl or allyl; R^5 is H, and R^6 is H, C_1–C_3 alkyl or 2-hydroxyethyl.

4. A compound as claimed in claim 3 wherein said compound is selected from:

5-[2-allyloxy-5-(4-methylpiperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;

5-[2-ethoxy-5-(piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;

5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;

5-{2-ethoxy-5-[4-(2-propyl)piperazinylsulphonyl]phenyl}-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;

5-{2-ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazinylsulphonyl]phenyl}-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;

1-methyl-5-[5-piperazinylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; and

5-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazinylsulphonyl]-2-n-propoxyphenyl}-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

6. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4, for use in medicine, particularly for the treatment of angina, hypertension, heart failure or atherosclerosis.

7. A pharmaceutical composition as defined in claim 5, for the treatment of angina, hypertension, heart failure or atherosclerosis.

8. A method of treating, in a human being, angina, hypertension, heart failure or atherosclerosis which comprises administering to said human being an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4, or a pharmaceutical composition as claimed in claim 5.

* * * * *

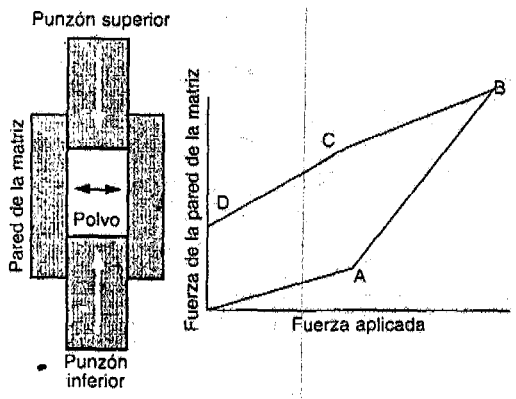


Fig. 92-6. Fuerzas transmitidas durante la compactación de los comprimidos.

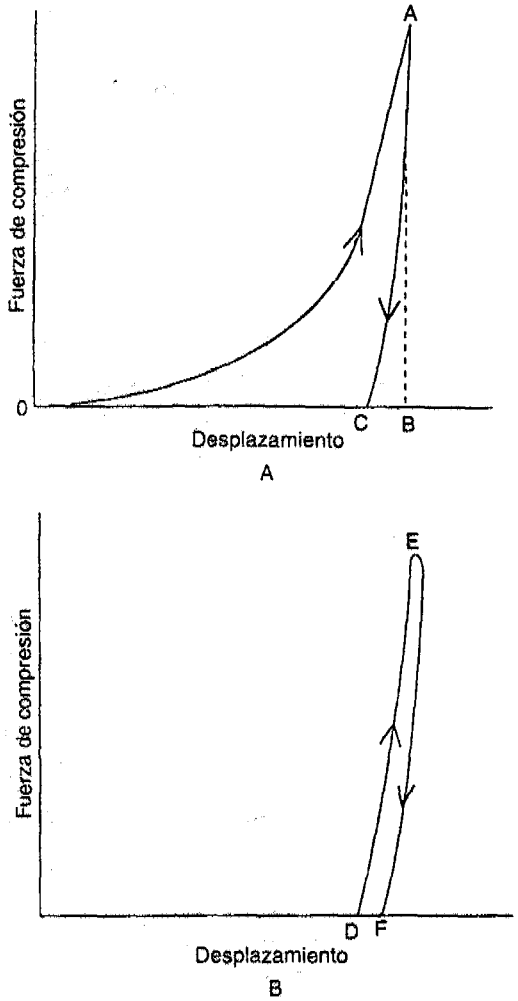


Fig. 92-7. Fuerzas típicas. A. curva de desplazamiento (F-D); B, desplazamiento (F-D), segunda compresión. (Cortesía, Jones.[29])

te a una fuerza residual, punto *D*. La fuerza necesaria para eyectar el comprimido de la matriz debe ser mayor que la fuerza residual que lo retiene adherido a los lados de aquélla. Por esta razón, las fuerzas residuales tienden a ser proporcionales a las de eyección. Además, estos gráficos pueden dar una buena evaluación de los componentes elásticos del proceso de compactación de un polvo.

Trabajo y compactación

Las curvas de fuerza-desplazamiento (*F-D*) son de utilidad para determinar el "trabajo" involucrado en la formación de un compacto. Las curvas, como la que se muestra en la figura 92-7,[29] representan el trabajo del proceso de compresión, pero todos los compactos se expanden algo durante la descompresión, y esta fuerza es transferida hacia el punzón. Por lo tanto, llevando a cabo una segunda compresión del compacto, el segundo resultado puede restarse del primero para obtener una "curva corregida *F-D*". Esta última representa el trabajo asociado con la deformación plástica durante la compactación del polvo, así como una determinación del trabajo de fricción de la pared de la matriz y el trabajo de la deformación elástica.

Métodos de granulación

Granulaciones húmedas

El método más general y más ampliamente utilizado de preparación de comprimidos es el método de granulación húmeda. Su popularidad se debe a la mayor probabilidad de que la granulación pueda hallar en este método todos los requerimientos físicos convenientes para la compresión de buenos comprimidos. Sus principales desventajas son la cantidad de pasos separados involucrados, así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso, en especial en gran escala. Los pasos del método húmedo comprenden el pesado, la mezcla, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión. El equipamiento necesario depende de la cantidad o el tamaño del lote. Se mezclan bien el componente activo, el diluyente y el desintegrante. Para lotes pequeños los componentes pueden mezclarse en recipientes de acero inoxidable o morteros. En pequeña escala el mezclado también puede llevarse a cabo sobre grandes piezas de papel, tomando los bordes opuestos y haciendo rodar el material hacia adelante y atrás. El polvo mezclado se puede tamizar en un cedazo de la medida apropiada como para eliminar o romper los grumos. Este tamizado también ofrece un mezclado adicional. El tamiz siempre debe ser de un tipo de alambre o tela que no afecte la potencia de los com-

27

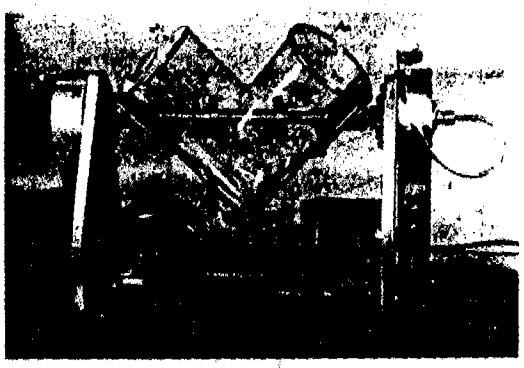


Fig. 92-8. Mezcladora de recipientes gemelos para sólidos o sólidos-líquidos (semisólidos). (Cortesía, Patterson-Kelley.)

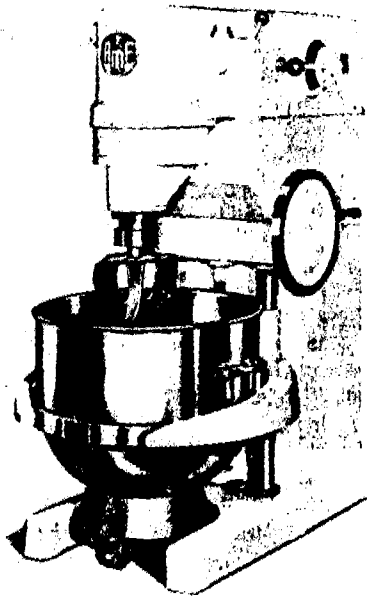


Fig. 92-9. Mezcladora de polvos Glen. (Cortesía, Am Machine.)

ponentes por las interacciones. Por ejemplo, la estabilidad del ácido ascórbico es afectada en forma nociva por pequeñas cantidades de cobre, de manera que debe tenerse cuidado en evitar su contacto con cobre o aleaciones que lo contengan.

Para grandes cantidades de polvo, los mezcladores de recipientes gemelos de Patterson-Kelley y los de doble cono ofrecen una manera de mezclado de precisión y en períodos cortos (fig. 92-8). Los mezcladores de recipientes gemelos están disponibles en muchos tamaños, desde modelos para laboratorios a grandes modelos de producción. Las mezcladoras planetarias, como la Glen y la Hobart, durante muchos años han sido útiles para esta función en la industria farmacéutica (fig. 92-9). En gran escala, también se emplean las mezcladoras de cintas, que se pueden adaptar para procedimientos de producción continua. Asimismo, las mezcladoras de masa del tipo hoja en sigma han sido utilizadas ampliamente en la industria farmacéutica.

El uso de las mezcladoras de alta velocidad y de alto corte, del tipo Lodige/Littleford, Diosna, Fielder y Baker-Perkins se difundió con rapidez. Están disponibles en una gama completa de tamaños. El procesamiento de las granulaciones en estas máquinas en general es más rápido que en las granuladoras convencionales. Sin embargo, el control del proceso es crítico y los temas relacionados con el aumento de producción pueden hacerse muy importantes.[81] La granulación en lecho fluido (que se comenta luego) también está hallando una amplia aceptación en la industria. Para ambos tipos de procesamientos se requieren modificaciones leves de los siguientes procedimientos.

Las soluciones del agente aglutinante se agregan a los polvos mezclados con agitación. La masa del polvo se humedece con la solución aglutinante hasta que adquiere la consistencia de nieve húmeda o azúcar morena. Si la granulación se humedece demasiado, los gránulos pueden quedar duros; esto implicaría una presión considerable para formar los comprimidos, que resultarían con una apariencia moteada. Si la mezcla del polvo no se humedece de manera suficiente y, como consecuencia de ello, los gránulos son demasiado blandos, éstos pueden disgregarse durante la lubricación y ocasionar dificultades en la compresión.

La granulación húmeda se impulsa con fuerza a través de una malla tamiz de medida de poro 6 u 8. Los lotes pequeños pueden ser tratados a mano con un tamiz manual. Para cantidades grandes, suelen utilizarse los diferentes molinos trituradores apropiados para tamizar sustancias húmedas. Éstos incluyen el oscilador de Stokes, el granulador rotativo Colton, el molino triturador Fitzpatrick o el molino tornado Stokes. Véase la figura 92-10. En los molinos trituradores la granulación es forzada a través del dispositivo tamizador por martillos rotativos, cuchillas o barras oscilantes. La mayoría de las mezcladoras de alta velocidad están equipadas con una cuchilla cortadora que opera con independencia de las palas mezcladoras principales y puede reemplazar el paso de molienda húmeda, es decir, obviar la necesidad de una operación separada.

Para las formulaciones de los comprimidos donde se justifica una producción continua se adaptarán extrusores, como el extrusor de Reitz para el proceso de granulación húmeda. El extrusor posee un tornillo mezclador con una cámara, donde se mezcla el polvo con el agente aglutinante. La masa húmeda es impulsada de manera gradual a través de una malla perforada, para formar hebras de granulación húmeda, que luego se secan por los métodos convencionales. Se ha descrito un proceso continuo semiautomático con la utilización del extrusor de Reitz para la

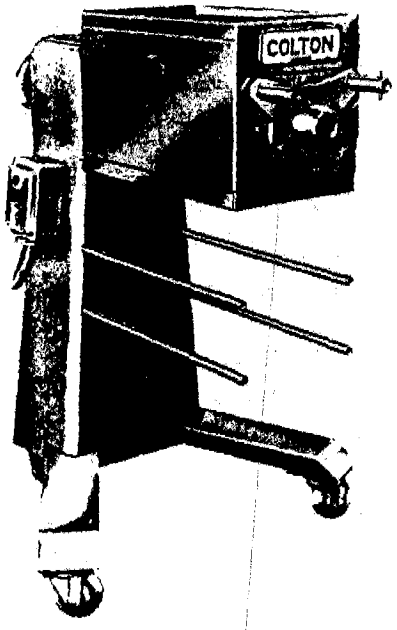


Fig. 92-10. Granuladora y tamizadora rotativa. (Cortesía, Vector/Colton.)

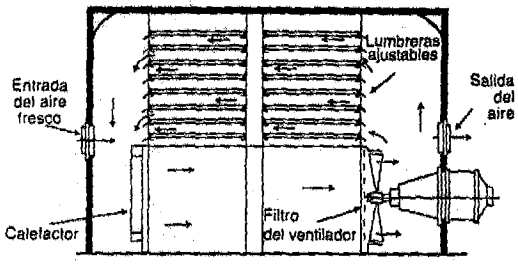


Fig. 92-11. Corte transversal de una secadora de bandejas.

preparación del comprimido antiácido Gelusil (*Warner-Lambert*).

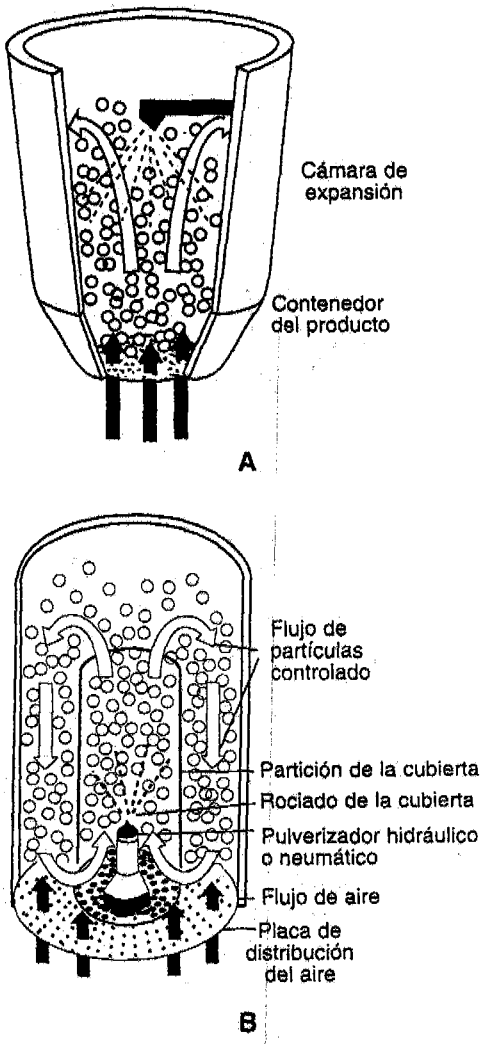
El material proveniente del paso de molienda húmeda se coloca en grandes hojas de papel sobre bandejas de alambre de poca profundidad y se pone en gabinetes de secado con una corriente de aire circulante y control termostático del calor. Véase la figura 92-11. Si bien las bandejas de secado fueron el método más utilizado para secar las granulaciones de los comprimidos en el pasado, no obstante, en el presente, el secado en lecho fluido tiene una difusión similar. Entre los nuevos métodos introducidos se destacan las secadoras de lecho fluido. En el secado de la granulación del comprimido por fluidificación, el material se suspende y se agita en una corriente de aire caliente mientras se mantiene la granulación en movimiento. Las pruebas de secado en las que se comparan el lecho fluido y una secadora de bandeja para una cantidad de granulaciones para comprimidos indicaron que los primeros son 15 veces más rápidos que las segundas. Además de disminuir el tiempo de secado, el método del fluido tiene otras ventajas, como un mejor control de la temperatura de secado, la disminución en los costos de manipulación y la posibilidad de mezclar lubricantes y otros materiales en la granulación seca directamente en el lecho fluido. Véase la figura 92-12.[31]

Se ha comunicado que la aplicación del secado por radiofrecuencia y el secado infrarrojo para las granulaciones de los comprimidos ha sido exitosa para la mayoría de los ensayos. Estos métodos son útiles para las operaciones de granulaciones continuas. El estudio de las formas de secado para granulaciones de comprimidos condujo al desarrollo del sistema secador Rovac, realizado por las farmacéuticos e ingenieros de Ciba. La secadora es similar en apariencia a la mezcladora de cono, excepto por la camisa calefactora y las conexiones al vacío. Al excluir el oxígeno y utilizar temperaturas de secado lo más bajas posibles al vacío, se minimizan las posibilidades de degradación de los componentes durante el ciclo de secado. Se alcanza una uniformidad mayor en el contenido de humedad residual debido al movimiento del lecho, el control de la temperatura y el del período del ciclo de secado. La distribución del tamaño de partículas puede controlarse variando la velocidad de rotación y la temperatura del secado, así como por la trituración de la granulación al tamaño deseado después del secado.

En el secado de las granulaciones es conveniente mantener una cantidad de humedad residual. Esto es necesario para que los diferentes componentes de la granulación, como las gomas, permanezcan en estado hidratado. Asimismo, la humedad residual contribuye a reducir las cargas eléctricas estáticas de las partículas. En la selección de cualquier proceso de secado se intenta obtener un contenido húmedo uniforme. El contenido de humedad de la granulación es importante no sólo en la manipulación durante los pasos de elaboración, sino también para la estabilidad de los productos que tienen componentes activos sensibles a la humedad.

Con anterioridad se mencionó que los colorantes solubles en agua pueden difundir hacia la superficie de la granulación durante el proceso de secado y dar por resultado, después de la compresión, un comprimido moteado. Esto también es válido para las drogas hidrosolubles, porque se producen comprimidos no satisfactorios en lo que hace a la uniformidad de su contenido. La migración puede reducirse por secado lento de la granulación a bajas temperaturas o mediante una granulación en la que el diluyente principal esté presente como gránulos de partícula de gran tamaño. La presencia de celulosa microcristalina en las granulaciones húmedas también disminuye las tendencias a la migración.

29



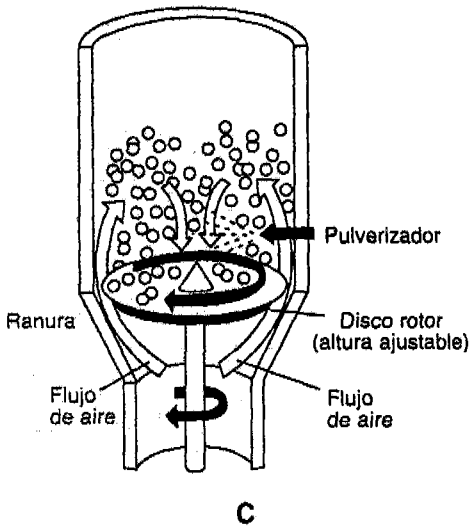


Fig. 92-12. Tres versiones de granulación en lecho fluido y secado. **A.** Método de secado por rociado superior en una cobertora de granulación con lecho fluido convencional; **B.** método de rociado inferior utilizado en las columnas de aire suspendido Wurster; **C.** método de rociado tangencial utilizado en las cobertoras/granuladoras. (Cortesía, Aster Publ, adaptada de la referencia 31.)

Después del secado, se reduce el tamaño de las partículas de la granulación, haciéndolas pasar por un tamiz de malla más pequeña. Después del tamizado en seco, el tamaño de los gránulos tiende a ser más uniforme. Para las granulaciones secas el tamiz a elegir depende del diámetro del punzón. Se sugieren los siguientes tamaños:

- comprimidos de hasta $^{3}/_{16}$ pulgadas o 0,47 cm de diámetro, utilícese malla 20;
- comprimidos entre $^{7}/_{32}$ y $^{3}/_{16}$ o 0,55 a 0,8 cm de diámetro, utilícese malla 16;
- comprimidos entre $^{11}/_{32}$ y $^{13}/_{32}$ o 0,87 a 1,03 cm de diámetro, utilícese malla 14;
- comprimidos de $^{7}/_{16}$ pulgadas o 1,11 cm de diámetro o mayores, utilícese malla 12.

Para pequeñas cantidades de granulación pueden usarse tamices manuales y el material se hace atravesar con la ayuda de espátulas de acero inoxidable. Con grandes cantidades, es de utilidad cualquiera de los molinos trituradores mencionados, con los tamices correspondientes. Debe resaltarse que en los comprimidos más pequeños la granulación seca debe ser más fina, para posibilitar un llenado más uniforme de la cavidad matriz; los gránulos grandes dan un llenado irregular en una cavidad matriz comparativamente pequeña. Con los comprimidos compactados de bicarbonato de sodio, lactosa y trisilicato de magnesio se demostró la existencia de una relación entre el tamaño de la partícula del material granulado y el tiempo de desintegración y la cobertura de los comprimidos resultantes. Sin embargo, para la granulación de sulfatiazol la distribución de tamaño de partículas no parece influir en la dureza ni en la desintegración.

Después de la granulación seca se agrega el lubricante en forma de polvo fino. En general es tamizado sobre la granulación a través de una tela de nailon de

malla 60 o 100 para eliminar los grumos pequeños y aumentar el poder de cobertura del lubricante. Como se requiere que cada gránulo esté cubierto por el lubricante, éste se mezcla con la granulación de manera muy suave, preferentemente mediante una mezcladora con acción oscilante. Es conveniente una acción suave para mantener el tamaño uniforme del gránulo. Se ha sugerido que no es deseable un polvo demasiado fino debido a que no podría llenar la matriz de manera uniforme y, en consecuencia, habría variaciones en peso y densidad. Los polvos finos habitualmente designados "*finos*" también se esparcirían alrededor del punzón superior y del punzón inferior, lo que haría necesaria la limpieza más frecuente de la máquina. No obstante, los formuladores buscan tradicionalmente un contenido de finos del 10-20% en los comprimidos. La presencia de algunos finos es imprescindible para el llenado apropiado de la cavidad matriz. En el presente, aún se utilizan con éxito concentraciones más altas de finos en la elaboración de los comprimidos. La mayoría de los investigadores coinciden en que no existen límites generales para la cantidad de finos que pueda estar presente en una granulación, pero deben ser determinados para cada fórmula específica.

Muchos formuladores creían (y algunos aún lo creen) que el mezclado excesivo aumentaba la cantidad de finos y, en consecuencia, se producía un atrapamiento de aire en la fórmula. Se pensó que la causa del cascado y de la laminación de los comprimidos asociados con el mezclado excesivo de los lubricantes se debía a estas bolsas de aire. La mayoría de los científicos reconoce en el presente que una explicación más razonable tiene que ver con la función de los lubricantes mismos. Dado que el lubricante por naturaleza tiende a transformar las superficies menos susceptibles a la adhesión, el mezclado excesivo evita la unión entre los gránulos que tiene lugar durante la compactación.

Granulación en lecho fluido

Un nuevo método para la granulación se logra a partir de la tecnología de secado en lecho fluido. El concepto es rociar una solución granulante en las partículas suspendidas, que luego deberán secarse con rapidez en el aire suspendido. El beneficio principal de este sistema es que la granulación y el secado del lote se producen en un lapso breve. Las dos firmas principales que desarrollaron esta tecnología son *Glatt* y *Aeromatic*. Los diseños de estos sistemas son básicamente los mismos para ambas compañías (véase fig. 92-12). Con este método, las partículas de un material inerte o de la droga activa se suspenden en una columna vertical con una corriente de aire ascendente; mientras las partículas están suspendidas, los materiales granulantes comunes se rocían en la columna. Hay una formación gradual de partículas bajo un juego controlado de condiciones que producen una granulación del comprimido, que está listo para la compresión luego del agregado del lubricante. Existe una ventaja obvia dada por el granulado y el secado, que tienen lugar en una sola pieza del equipo. Debe destacarse, sin embargo, que muchas de las mezcladoras descritas antes suplementadas con una camisa de vapor y vacío pueden proporcionar la misma ventaja.

En estos sistemas se rocía una solución granulante o solvente en el interior o sobre el lecho de las partículas suspendidas. La velocidad en el agregado del aglutinante, la temperatura en el lecho de las partículas, la temperatura del aire, el volumen y la humedad del aire ejercen un papel importante en la calidad y el rendimiento del producto final. Muchos científicos creen que este método es una extensión del método de granulación húmeda, ya que incorpora muchos de sus conceptos. Sin embargo, cualquiera que ha desarrollado una formulación en un sistema de lecho fluido sabe que los numerosos parámetros de operación involucrados hacen que esto sea algo más complejo.[31] Además de su empleo para la preparación de granulaciones para comprimidos, esta técnica ha sido propuesta para la cobertura de las partículas sólidas como una manera de mejorar las propiedades de flujo de las partículas pequeñas. Los investigadores observaron que, en general, las granulaciones de lecho fluido producen partículas menos densas que los métodos convencionales y que esta característica puede afectar el comportamiento posterior frente a la compresión. Un proceso de granulación en lecho fluido a gran escala fue descrito para el Tylenol (*McNeil*). Los métodos para la preparación de comprimidos compactados han sido publicados en la bibliografía.[32]

En la planta de *Merck Sharp & Dohme*, ubicada en Elkton, VA, el proceso de elaboración completo basado en el método de granulación húmeda es controlado en forma computarizada. Por medio de una computadora, el sistema pesa los ingredientes, los aglutina, los granula, los seca y los lubrica para preparar una granulación uniforme con tamaño de partícula especificado y distribución por tamaño. La computadora dirige la compresión del material para que los comprimidos tengan especificaciones exactas para el espesor, el peso y la dureza. Después de la compresión, los comprimidos se recubren con una película de base acuosa. La computadora controla y monitorea el flujo de todos los materiales. Esta planta es la primera en la elaboración de productos farmacéuticos con instalaciones totalmente automatizadas. Véase la figura 92-13.

Si bien en las instalaciones de Merck la tecnología abarca el proceso completo de la producción, hay muchas otras industrias que tienen partes de la operación (como revestimiento, compresión o proceso de granulación en lecho fluido) con un alto grado de sofisticación y automatización. Ésta es la tendencia del futuro. Los fabricantes de equipos trabajan en estrecha colaboración con las compañías farmacéuticas individuales para diseñar sistemas especializados y exclusivos.

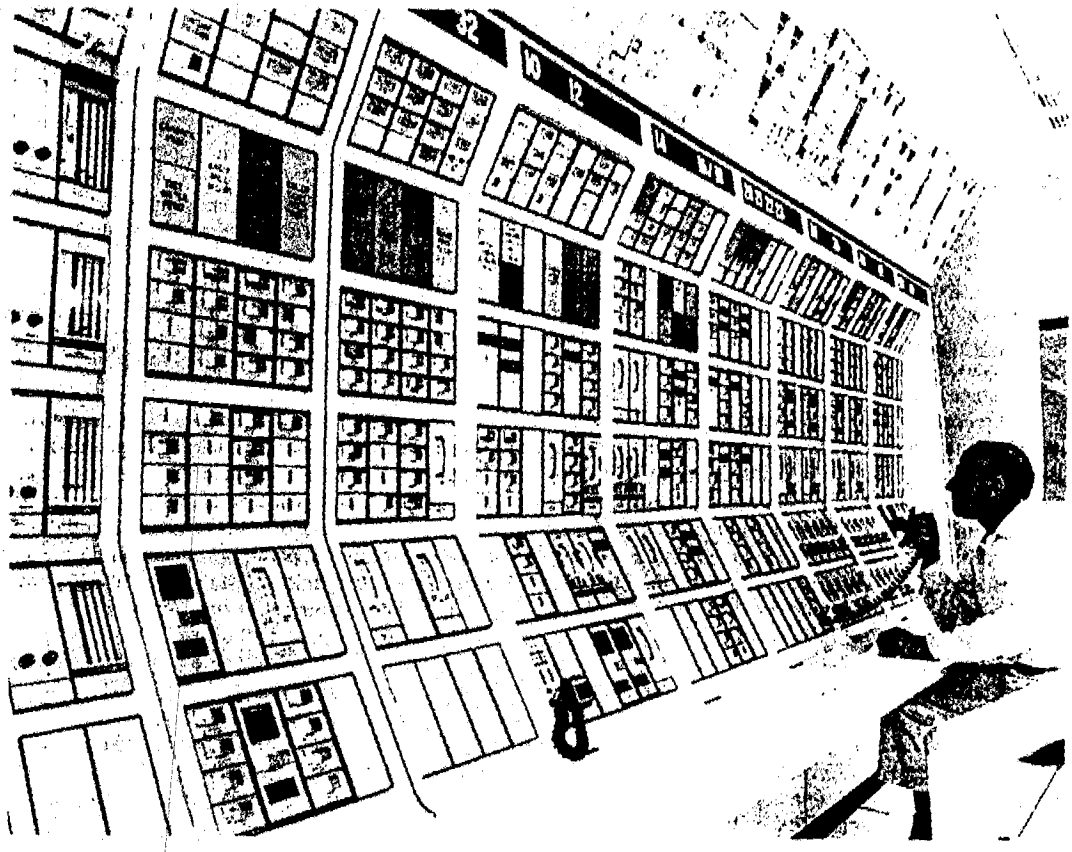


Fig. 92-13. Sala de computadoras de la primera instalación de elaboración de comprimidos en gran escala controlada por computación. (Cortesía de MSD.)

Granulación seca

Cuando los componentes de los comprimidos son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas, puede utilizarse el "slugging" (golpeteo) para formar los gránulos. A este método se lo denomina granulación seca, precompresión o doble compresión. Elimina varios pasos aunque incluye pesado, mezclado, precompresión, tamizado en seco, lubricación y compresión. Se mezclan el componente activo, el diluyente (si se requiere) y parte del lubricante. Uno de los componentes, el ingrediente activo o el diluyente deben tener propiedades cohesivas. El material en polvo contiene una cantidad de aire considerable; bajo presión este aire se expele y se forma una pieza bastante densa. Cuanto más tiempo transcurra para que se escape el aire, mejor será el comprimido o pastillón.

Cuando se utiliza el "slugging" o precompresión, se hacen comprimidos grandes como pastillones debido a que los polvos finos fluyen mejor dentro de las cavidades grandes. Asimismo, produciendo grandes pastillones disminuye el tiempo de producción; los tamaños más prácticos de pastillones son de 7/8 a 1 pulgada (o 2,2 a 2,5 cm). Algunas veces, para obtener la presión deseada se reduce el tamaño del pastillón a 3/4 de pulgada o 1,9 cm. Los punzones deben ser de caras planas. Los pastillones comprimidos son triturados por medio de un tamiz con la malla deseada en forma manual; en el caso de grandes cantidades, se usa el aparato de Fitzpatrick o un molino triturador similar. El lubricante remanente se agrega a la granulación, se mezcla con suavidad y el material se compacta en comprimidos. La aspirina es un buen ejemplo de que la precompresión es satisfactoria. Otros materiales, como combinaciones de aspirina, acetofenetidina, clorhidrato de tiamina, ácido ascórbico, hidróxido de magnesio y otros compuestos antiácidos, pueden tratarse de manera similar.

Se obtienen resultados comparables a los del proceso de precompresión utilizando molinos compactadores. En el método de compactación, para hacer denso el polvo se lo hace pasar entre rodillos de alta presión, que comprimen el polvo y eliminan el aire. El material denso se reduce a un tamaño de gránulo

Comprimidos bucales y sublinguales. Son pequeños, aplanados y ovales. Los destinados a la administración oral, una vez en la boca se disuelven o se deshacen lentamente, han sido formulados y comprimidos con una presión suficiente, como para que la tableta sea dura. Los comprimidos de progesterona pueden administrarse de este modo. Algunas propuestas modernas utilizan los comprimidos que funden a la temperatura corporal. La matriz de los comprimidos está solidificada, mientras que la droga está en solución. Después de fundirse, la droga queda automáticamente en solución y disponible para la absorción; se elude así la disolución, un paso limitante de la velocidad de absorción de compuestos poco solubles. Los comprimidos sublinguales, como aquellos que contienen nitroglicerina, clorhidrato de isoproterenol o tetranitrato de eritritilo, se colocan debajo de la lengua. Los comprimidos sublinguales se disuelven rápidamente y las drogas se absorben fácilmente con esta forma de administración.

Comprimidos moldeados o comprimidos triturados (CT)

Los comprimidos triturados se elaboran con material húmedo, utilizando un molde triturador que le otorga la forma de las secciones de corte de un cilindro. Tales comprimidos deben ser completa y rápidamente solubles. El problema más común en la fabricación de estos comprimidos es la dificultad para encontrar un lubricante que sea completamente soluble en agua.

Comprimidos de dispensación (CD). Estos comprimidos proporcionan una cantidad conveniente de droga potente que se puede incorporar con facilidad en los polvos y en los líquidos, evitando así la necesidad de pesar cantidades pequeñas. También han sido convenientes para los compuestos extemporáneos y nunca deben venderse como formas farmacéuticas.

Comprimidos hipodérmicos (CH). Los comprimidos hipodérmicos –blandos y fácilmente solubles– primero fueron utilizados preparar soluciones inyectables. Dado que en la actualidad se dispone de soluciones parenterales estables para la mayoría de las drogas, no se justifica el uso de comprimidos hipodérmicos para inyectables; además, su uso debiera prohibirse ya que las soluciones resultantes no son estériles. Grandes cantidades de estos comprimidos se continúan elaborando, pero para administración oral. Los comprimidos hipodérmicos nunca han sido reconocidos por los compendios oficiales.

Comprimidos

Con el objeto de que las sustancias medicinales, con diluyentes o sin ellos, puedan elaborarse en formas farmacéuticas sólidas con presión, utilizando un equipamiento adecuado, es necesario que el material, ya sea en polvo o en la forma cristalina, posea determinadas características físicas. Éstas consisten en capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. Los componentes como los desintegradores, destinados a disgregar los comprimidos en los líquidos intestinales, y los polímeros de liberación controlada, que lentifican la liberación de la droga, idealmente deben poseer estas características o no interferir en la acción de los otros excipientes. Dado que la mayoría de los materiales no tienen esas propiedades o a lo sumo poseen una, se han desarrollado métodos de formulación y preparación de comprimidos para impartir estas características deseables a los materiales que van a comprimir para hacer comprimidos.

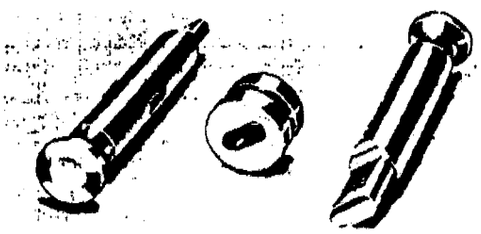


Fig. 92-2. Unidad mecánica básica para la compresión de comprimidos: punzón inferior, matriz y punzón superior. (Cortesía, Vectos/Colton.)

La unidad mecánica básica de todos los equipos de compresión está constituida por un punzón inferior, que encaja en un molde matriz en el fondo, y un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope después que ésta se llenó con el material a comprimir (véase fig. 92-2). El comprimido se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectado de la matriz. El peso del comprimido está determinado por el volumen del material con el que se llena la cavidad de la matriz. Por eso, la capacidad de la granulación para fluir con libertad a la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo de la granulación desde la fuente de alimentación o tolva. Si la granulación del comprimido no posee propiedades cohesivas, después de la compresión éste puede desmenuzarse y deshacerse al manipularlo. Como los punzones pueden moverse libremente dentro de la matriz y el comprimido debe eyectarse con facilidad de las caras del punzón, el material debe tener cierto grado de lubricación que minimice la fricción y permita la remoción de los comprimidos compactados.

Hay tres métodos generales para preparar comprimidos: el de granulación húmeda, el de granulación seca y el de compresión directa. Los métodos de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula del comprimido las características físicas convenientes para la rápida compresión de éstos. Después de ella, los comprimidos de-

GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia" 19 ava ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1995.

ben tener ciertas propiedades adicionales, como aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad, las que también están influidas por el método de preparación y por los materiales agregados a la formulación. En la preparación de los comprimidos compactados, quien los formula debe conocer el efecto que los componentes y los métodos de preparación tienen sobre la disponibilidad de los componentes activos y, por consiguiente, la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica. En respuesta a una solicitud de los médicos para cambiar un comprimido de dicumarol por otro pudiera romperse más fácilmente, una compañía de Canadá lo reformuló para hacer un comprimido grande con una ranura. El uso posterior del comprimido, con la misma cantidad de droga que el anterior, dio como resultado demandas en las que se argumentaba que eran necesarias dosis mayores que las habituales para producir la misma respuesta terapéutica. Por otra parte, las comunicaciones bibliográficas indican que la reformulación de un comprimido comercial de digoxina dio como resultado un comprimido que, si bien poseía la misma cantidad de droga, daba la respuesta clínica deseada con la mitad de su dosis original. Los métodos y principios que pueden utilizarse para determinar los efectos de los excipientes y aditivos en la absorción de las drogas han sido revisados.[2,14,15] Véanse los capítulos 35, 42 y 83.

Componentes de los comprimidos

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o *excipientes*. Éstos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado. El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos terminados. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes; en el caso de los comprimidos masticables, los agentes saborizantes y edulcorantes, y en el de los comprimidos de liberación controlada, los polímeros o ceras, u otros materiales que retardan la disolución.

Aunque el término *inerte* ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación demuestran su influencia sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y el proceso de preparación de las formas farmacéuticas. La necesidad de adquirir más información y el uso de patrones para los excipientes fue reconocida en un esfuerzo conjunto de la Academia de Ciencias Farmacéuticas y el Consejo de la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (la Academy of Pharmaceutical Sciences y el Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain). El resultado es el denominado *Manual de Excipientes Farmacéuticos*. En la actualidad esta referencia está ampliamente distribuida por el mundo.[16]

Diluyentes

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. Los comprimidos compactados de dexametasona contienen 0,75 mg de esteroide por comprimido: por eso es obvio que debe agregarse otro material para que sea posible su elaboración. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunos comprimidos compactados propiedades que les permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se denominan *comprimidos masticables*. Con la masticación, los comprimidos preparados en forma adecuada, se desintegran de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca. Los diluyentes utilizados como excipientes para las fórmulas sometidas a compresión directa han sido sujetos a un procesamiento previo para darles fluidez y compresibilidad. Este aspecto se trata bajo el título Compresión directa, página 2487.

La mayoría de los formuladores de comprimidos de liberación inmediata tienden a utilizar en sus formulaciones sólo uno o dos de los diluyentes seleccionados ya mencionados. Por lo general, éstos han sido elegidos sobre la base de una mayor experiencia con alguno y con respecto a sus factores de costo. Sin embargo, en la formulación de nuevos agentes terapéuticos debe considerarse la compatibilidad de los diluyentes con la droga; por ejemplo, las sales de calcio, utilizadas como diluyentes para el antibiótico de amplio espectro tetraciclina, interfieren en la absorción de la droga en el tracto gastrointestinal. Si la droga es poco soluble en agua, se recomienda utilizar diluyentes que sean solubles, para evitar posibles problemas de biodisponibilidad. Las sustancias altamente adsorbentes, por ejemplo la bentonita y el caolín, deben evitarse en la elaboración de comprimidos con drogas utilizadas clínicamente en pequeñas dosis, como los glucósidos cardíacos, los alcaloides y los estrógenos sintéticos, ya que pueden ser adsorbidas después de la administración. La combinación de bases o sales de aminas con lactosa en presencia de un lubricante alcalino da como resultado comprimidos que se decoloran con el tiempo.

La celulosa microcristalina (Avicel) en general es utilizada como excipiente en las fórmulas de compre-

sión directa. Sin embargo, su presencia en concentraciones del 5 al 15% en las granulaciones húmedas ha demostrado ser beneficiosa en los procesos de granulación y de secado, pues minimiza el endurecimiento de la cubierta de los comprimidos y reduce el proceso de moteado de éstos.

Muchos de los componentes son utilizados para diferentes propósitos, aun dentro de la misma formulación: por ejemplo, el almidón de maíz puede utilizarse en la forma de pasta como un adhesivo. Cuando se agrega la droga como tal o en suspensión es un buen desintegrante. Aun cuando estos dos usos tienen propósitos opuestos, algunas fórmulas de comprimidos utilizan almidón de maíz de ambas maneras. En ciertas fórmulas de liberación controlada se utiliza el polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tanto como una ayuda para prolongar la liberación desde el comprimido como también para formar una película en la cubierta de éste. Por esta razón, la mayor parte de los excipientes utilizados en las formulaciones de los comprimidos y de las cápsulas tienen muchas utilidades; ello requiere una comprensión cabal de sus propiedades y limitaciones para emplearlos racionalmente.

Aglutinantes

Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes o granuladores. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos de la dureza y el tamaño deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa, la melaza y la lactosa. Las gomas, naturales y sintéticas, que han sido utilizadas incluyen goma arábiga, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum y arabogalactano de alerce. Otros agentes que pueden considerarse aglutinantes, en ciertas circunstancias, son el polietilenglicol, la etilcelulosa, las ceras, el agua y el alcohol.

PVP → povidona

La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. El uso en demasía de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. Las diferencias de los aglutinantes utilizados para los CR tolbutamida dieron por resultado diferencias en los efectos hipoglucemiantes observados clínicamente. Los materiales que no poseen cohesividad por sí mismos requieren un aglutinante más fuerte que los que sí la poseen. El agua y el alcohol no son aglutinantes en el verdadero sentido de la palabra, aunque por su acción solvente sobre algunos componentes, como la lactosa, el almidón y la celulosa, cambian el material pulverizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los materiales adherirse entre sí cuando se los comprime.

Los aglutinantes son empleados tanto en solución como en forma seca, lo cual depende de los otros componentes de la formulación y del método de preparación. Sin embargo, se intenta agregar diferentes almidones *pregelatinizados* disponibles en la forma seca, de manera que pueda utilizarse sólo agua como solución granulante. La misma cantidad de aglutinante en solución puede ser más efectiva que si esjuviera dispersa en forma seca y humedecida con el solvente. Para este último procedimiento, el agente aglutinante no es tan efectivo en la penetración y la humectación de cada una de las partículas dentro de la masa del polvo. Cada una de ellas en la mezcla de polvos tiene una cubierta de aire adsorbida en su superficie, la que debe atravesarse antes de que los polvos puedan ser humedecidos con la solución aglutinante. Después de la humectación, es necesario cierto período para que el aglutinante se disuelva por completo y esté totalmente disponible para su uso. Dado que los polvos difieren en la facilidad con la que pueden humedecerse y en la velocidad de disolución, es preferible incorporar el agente aglutinante en solución. Con esta técnica con frecuencia es posible obtener una adhesión más efectiva con una menor concentración del agente aglutinante.

El método de compresión directa para preparar los comprimidos (véase pág. 2492) requiere un material que no sólo fluya con libertad sino que también sea suficientemente cohesivo como para actuar como aglutinante. Su uso se ha descrito para una cantidad de materiales, como celulosa microcristalina, dextrosa microcristalina, amilosa y polivinilpirrolidona. Se postuló que la celulosa microcristalina es una forma especial de fibrilla de celulosa, en la cual los cristalitos individuales son retenidos muy juntos por uniones de hidrógeno. La desintegración de los comprimidos que contienen celulosa se debe a la ruptura de las uniones entre los cristalitos en un medio desintegrante.

Pasta de almidón. El almidón de maíz se utiliza ampliamente como aglutinante, en concentraciones que varían del 10 al 20%. Por lo común, se prepara tal como se lo ha de usar dispersando el almidón de maíz en suficiente cantidad de agua fría purificada, para obtener una suspensión al 5-10% *p/p*, y se lo entibia en un baño de agua con agitación continua, hasta que se forma una pasta translúcida. Se observó que durante la formación de la pasta no se hidroliza todo el almidón. Por consiguiente, la pasta de almidón no sólo es útil como aglutinante, ya que también se la emplea como método para incorporar algún desintegrador en el interior de los gránulos.

Solución de gelatina. La gelatina generalmente es utilizada en una solución al 10-20%; las soluciones de gelatina deben prepararse en forma fresca según necesidad y utilizarse mientras estén tibias o

puedan solidificar. La gelatina se agrega al agua purificada fría y se deja reposar hasta que esté hidratada. Luego se calienta en un baño de agua para su disolución, y la solución se lleva al volumen final en base al peso para dar la concentración deseada.

Soluciones de celulosas. Diferentes celulosas se han utilizado en forma de soluciones como aglutinantes. Al respecto, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) ha sido empleada ampliamente. La HPMC, modelo de una cantidad de celulosas, es más soluble en agua fría que en agua caliente. También es más dispersable en el agua caliente que en la fría. Por esta razón, para obtener un buen gel, liso, que no posea grumos u "ojos de pescado", es necesario agregar la HPMC en agua caliente, casi hirviente, y enfriar la mezcla con la mayor lentitud mientras se agita lo más rápido que se pueda. Otras celulosas solubles en agua, como la hidroxietilcelulosa (HEC) y la hidroxipropilcelulosa (HPC), han sido utilizadas en soluciones como aglutinantes con buenos resultados.

No todas las celulosas son solubles en agua. La etilcelulosa puede utilizarse efectivamente disuelta en alcohol o como aglutinante seco humedecido luego con alcohol. Se utiliza como aglutinante en los materiales que son sensibles a la humedad.

Polivinilpirrolidona. La PVP puede emplearse como una solución acuosa o alcohólica y su versatilidad ha aumentado su popularidad. Las concentraciones oscilan en torno del 2% y varían en forma considerable.

Debe aclararse que las soluciones aglutinantes son hechas más por el peso que por el volumen. Esto posibilita al formulador determinar el peso de los sólidos que se han agregado a la granulación del comprimido en la solución aglutinante. Ésta constituye parte del peso total de la granulación y debe tenerse en cuenta al tomar el peso del comprimido compactado, el cual deberá contener la cantidad declarada del agente terapéutico.

Como puede verse en el listado de los aglutinantes que figuran en este capítulo, la mayoría de ellos, utilizados en solución, están en forma polimérica. Debido a esto, la fluidez o la capacidad de diseminación de estas soluciones es importante cuando se selecciona el equipo de granulación apropiado. La reología de las soluciones poliméricas es un tema fascinante en sí mismo y debe considerarse para estos materiales.

Lubricantes

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Los lubricantes utilizados con más frecuencia son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol (PEG). La mayoría de los lubricantes, excepto el talco, se utilizan en concentraciones menores del 1%. Si se utiliza talco solo, pueden ser necesarias concentraciones de hasta el 5%. En la mayoría de los casos, los lubricantes son materiales hidrófobos. Una selección deficiente o una cantidad excesiva pueden originar la "impermeabilización" de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido o una disolución retardada de las drogas medicamentosas, o ambos inconvenientes.

Es muy necesario el agregado del lubricante adecuado si el material a comprimir tiende a adherirse en los punzones y en las matrices. Inmediatamente después de la compresión la mayoría de los comprimidos tienden a expandirse, por lo que pueden unirse y adherirse a los lados de la matriz; pero una elección apropiada del lubricante puede contrarrestar esto.

El método de agregar un lubricante a una granulación es importante, para que el material cumpla su función de manera satisfactoria. El lubricante debe dividirse finamente pasándolo a través de una malla de nailon 60 a 100 sobre la granulación. En producción, esto se denomina *tamizar* el lubricante. Después del agregado del lubricante, se vuelca o se agita suavemente para distribuirlo sin cubrir demasiado las partículas o fragmentarlas aun más. Algunos investigadores han inferido que el orden al mezclar los lubricantes y otros excipientes puede tener un efecto profundo sobre la acción de la forma farmacéutica final. Por lo tanto, el proceso de mezclado en sí mismo es tan importante como la selección del material lubricante.

Estas variables del proceso se pueden ver en la mezcla prolongada de un lubricante en una granulación. La sobreagitación puede afectar la dureza, el tiempo de desintegración y la capacidad de disolución de los comprimidos resultantes.

La cantidad de lubricante varía desde tan sólo el 0,1% en algunos casos hasta el 5% en otros. Los lubricantes se agregan a los agentes granulantes en la forma de suspensiones o emulsiones. Esta técnica sirve para reducir la cantidad de procedimientos operacionales y, por consiguiente, el tiempo de procesamiento.

Para la selección de un lubricante debe prestarse atención a su compatibilidad con la droga. Entre éstas quizá la más ampliamente investigada es el ácido acetilsalicílico. Los diferentes talcos varían significativamente la estabilidad de la aspirina. Los que tienen un alto contenido de calcio y una elevada pérdida de la ignición se asociaron con una descomposición aumentada de la aspirina. Desde el punto de vista de la estabilidad, se encontró que la aceptación relativa de los lubricantes de comprimidos combinados con la aspirina disminuye en el siguiente orden: aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, talco y estearato de aluminio.

El problema fundamental en la preparación de comprimidos solubles en agua es la selección de un

lubricante satisfactorio. Los lubricantes solubles que son efectivos incluyen benzoato de sodio, una mezcla de benzoato de sodio y acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina y Carbowax 4000. Sin embargo, se sugirió que las formulaciones utilizadas para preparar comprimidos solubles en agua pueden representar una cantidad de arreglos entre la eficiencia de la compresión y la solubilidad en agua. Mientras que el estearato de magnesio es uno de los lubricantes más ampliamente utilizados, sus propiedades hidrófobas pueden retardar la desintegración y la disolución. Para evitar esta característica impermeabilizante, algunas veces se agrega lauril sulfato de sodio. Se ha hallado un compuesto, el lauril sulfato de magnesio, que tiene las propiedades lubricantes del estearato de magnesio sin sus desventajas, pero su inocuidad para uso en productos farmacéuticos aún no se ha establecido.

Deslizantes

Un deslizante es una sustancia que mejora las características del flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión (es decir, durante el paso de lubricación). El dióxido de silicio coloidal [Cab-o-sil (*Cabot*)] es el deslizante de uso más común, en general en bajas concentraciones, del 1% o menos. El talco (libre de asbesto) también se usa y puede desempeñar el doble papel de lubricante/deslizante.

Es especialmente importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto y asegurar que su influencia sobre el(los) lubricante(s) sea mínima.

Desintegrantes

Un desintegrante es una sustancia, o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución. Los materiales que cumplen la función de desintegrantes han sido clasificados químicamente como almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros con enlaces cruzados.

Los más antiguos desintegrantes, aun los más populares, son el almidón de maíz y de papa, bien desecados y pulverizados. El almidón tiene una gran afinidad por el agua y se hincha cuando se hidrata, lo que facilita así la ruptura de la matriz del comprimido. Sin embargo, otros autores han sugerido que su acción desintegrante en los comprimidos se debe a la acción capilar más que a la hinchazón; la forma esférica de los granos de almidón aumenta la porosidad del comprimido, lo que promueve la acción capilar. El almidón al 5% es el sugerido, aunque si se desea una desintegración más rápida esta cantidad debe aumentarse al 10-15%. Aunque debiera esperarse que el tiempo de desintegración disminuya a medida que se aumenta el porcentaje de almidón en el comprimido, esto no parece ser así en los comprimidos de tolbutamida, en los que parece haber una concentración crítica de almidón para las diferentes granulaciones de la sustancia química. Cuando se desea su efecto desintegrador, se agregan los almidones a las mezclas pulverizadas en el estado seco.

Los materiales conocidos como *superdesintegrantes* han ganado popularidad como desintegrantes. El nombre proviene de los bajos niveles (2-4%) a los que son completamente efectivos. La croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón son ejemplos de una celulosa con enlaces cruzados, un polímero con enlaces entrecruzados y un almidón con enlaces cruzados, respectivamente.

El desarrollo de estos desintegrantes fomentó nuevas teorías acerca de los diferentes mecanismos por los que actúan los desintegrantes. El glicolato de almidón sódico se hincha 7 a 12 veces en menos de 30 segundos. La croscarmelosa lo hace 4 a 8 veces en menos de 10 segundos. El almidón se hincha igualmente en las tres dimensiones y la celulosa sólo en dos direcciones, dejando esencialmente igual la longitud de la fibra. Dado que la croscarmelosa es el agente desintegrante más efectivo, se postuló que la velocidad, la fuerza y la extensión de la hinchazón desempeñan un papel importante en aquellos desintegrantes que actúan por hinchazón.

La PVP de enlaces cruzados se hincha poco, aunque retorna con rapidez a su estado original después de la compresión. Se ha postulado también que el factor principal para el funcionamiento de la PVP de enlaces cruzados se debe a las fibras o a la acción capilar.[17-19]

Además de los almidones, se ha usado una gran variedad de materiales considerados efectivos como desintegrantes. Entre ellos se incluye al Veegum HV, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la celulosa y productos de la madera, la esponja natural, las resinas de intercambio catiónico, el ácido algínico, la goma guar, la pulpa de cítrus y la carboximetilcelulosa.[20] El lauril sulfato de sodio en combinación con el almidón también se ha comportado como un desintegrante efectivo. En ciertos casos se postuló que la aparente efectividad de los tensioactivos para mejorar la desintegración de los comprimidos se debe a un aumento de la velocidad de humedecimiento.

El desintegrante por lo general se mezcla con los ingredientes activos y los diluyentes previamente a la granulación. En algunos casos puede ser ventajoso dividir el almidón en dos porciones: una parte se agrega a la fórmula pulverizada antes de la granulación y el remanente se mezcla con el lubricante y se agrega antes de la compresión. Incorporado de esta manera, el almidón cumple un doble propósito; la porción agregada al lubricante desintegra rápidamente el comprimido a gránulos, y el almidón mezclado con los componentes activos desintegra éstos a partí-

culas más pequ
más efectivo p
sulfatiazol cuan
de la granulaci
este proceso. T
milar, las arcill
buenos desinteg
laciones prepara
desintegrantes c
gránulos.

Además de
otros factores t
desintegración d
aglutinante, la d
pueden influir e
tanto, cuando el
ma relacionado
mido compactac
dependa de la s
desintegrante.

La evolución
una manera efec
los comprimidos
contienen una m
acidulante, como
den generar efer
Se añade una ca
producir una rea
do la desintegra
Una desventaja p
po efervescente
servarse en atm
que duran la elab
paque. Los co
constituyen la for
agentes edulcora

Los colorante
no tienen otra fu
tética de la forma
bricante a contro
ción y también e
modo de reconoc
de colorantes en
posibilita que el
en el código de
AMA para recono
venenamiento.

Todos los colo
farmacéuticos deb
la FDA. Durante
dos a rígidas norm
de ello, muchos ha
lorantes de la FD&
se han incluido co
mente aprobados e
92-1. Cada país t
aprobados y los fo

...más pequeñas. Se ha visto que el Veegum es más efectivo para desintegrar los comprimidos de sulfatiazol cuando la mayor parte se agrega después de la granulación y sólo una pequeña parte antes de este proceso. También se observó que, de manera similar, las arcillas del tipo de la montmorilonita son mejores desintegrantes cuando se agregan a las granulaciones preparadas como polvos. Son mucho menos desintegrantes cuando se los incorpora dentro de los gránulos.

Además de la presencia de los desintegrantes, otros factores también pueden afectar el tiempo de desintegración de los comprimidos compactados. El aglutinante, la dureza del comprimido y el lubricante pueden influir en el tiempo de desintegración. Por lo tanto, cuando el formulador se enfrenta a un problema relacionado con la desintegración de un comprimido compactado, puede ser que la solución no sólo dependa de la selección y de la cantidad del agente desintegrante.

La evolución del dióxido de carbono es también una manera efectiva de producir la desintegración de los comprimidos compactados. Los comprimidos que contienen una mezcla de bicarbonato de sodio y un acidulante, como ácido tartárico o ácido cítrico, pueden generar efervescencia cuando se les agrega agua. Se añade una cantidad suficiente de ácido como para producir una reacción neutra o levemente ácida cuando la desintegración en agua es rápida y completa. La desventaja para el uso de desintegradores de tipo efervescente es que los comprimidos deben conservarse en atmósfera seca durante todo el tiempo que duran la elaboración, el almacenamiento y el empaque. Los comprimidos efervescentes solubles constituyen la forma preferida de distribuir aspirina y agentes edulcorantes no calóricos.

Colorantes

Los colorantes en los comprimidos compactados no tienen otra función que mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es de utilidad para el usuario como modo de reconocer. La amplia diversidad en el uso de colorantes en las formas farmacéuticas sólidas posibilita que el color sea una categoría importante en el código de identificación desarrollado por la AMA para reconocer un comprimido en casos de envenenamiento.

Todos los colorantes utilizados en los productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por la FDA. Durante varias décadas estuvieron sometidos a rígidas normas de toxicidad y, como resultado de ello, muchos han sido eliminados de la lista de colorantes de la FD&C o "deslistados", y muchos otros se han incluido como buenos. Los colorantes actualmente aprobados en los EE.UU. figuran en el cuadro 92-1. Cada país tiene su propia lista de colorantes aprobados y los formuladores deben tomarlos en consideración cuando diseñan sus productos para el mercado internacional.[21]

Cualquiera de los colorantes solubles en agua aprobados y certificados por la FD&C, las mezclas de ellos o sus lacas correspondientes pueden utilizarse para colorear comprimidos. Una laca coloreada es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua al óxido hidratado de un metal pesado, con el resultado de una forma insoluble del colorante. En algunos casos se utilizan varios colorantes, para dar intencionalmente al comprimido una coloración heterogénea con aspecto moteado. No todos los colorantes disponibles satisfacen todos los criterios requeridos como colorantes ideales para productos farmacéuticos. Se ha investigado la fotosensibilidad de muchos de los usados con mayor frecuencia y de las lacas correspondientes, así como la protección brindada por numerosos vidrios empleados para elaborar los envases de los comprimidos.

Otra propuesta para mejorar la fotoestabilidad de los colorantes ha sido el uso de sustancias químicas que absorben la luz ultravioleta en las formulaciones de comprimidos con colorantes. La línea Di-Pac (*Amstar*) es una serie de azúcares coloreados para compresión directa disponibles en el comercio.

El método más común para agregar un colorante a la formulación de un comprimido es disolverlo en la solución aglutinante antes del proceso de granulación. Otra propuesta es adsorberlo en el almidón o en el sulfato de calcio proveniente de su solución acuosa; el polvo resultante se seca y aglutina con los otros componentes. Si se utilizan lacas insolubles, pueden aglutinarse con el resto de los componentes secos. Con frecuencia, durante el secado los colorantes en las granulaciones húmedas se difunden, de lo que resulta una distribución despareja del color en la granulación. Después de la compresión, los comprimidos podrán tener una apariencia moteada debido a la distribución despareja del colorante. La difusión de los colorantes puede reducirse mediante el secado lento de la granulación a baja temperatura y su agitación mientras se está secando. Se ha demostrado la afinidad de varios colorantes aniónicos hidrosolubles certificados para varios almidones naturales; la afinidad en estos casos colabora para prevenir la difusión del color.

Otros aditivos han actuado como inhibidores de la difusión de los colorantes. El tragacanto (1%), la goma arábiga (3%), la atapulgita (5%) y el talco (7%) han sido efectivos para inhibir la difusión del FD&C Azul N° 1 en lactosa. Utilizando lacas coloreadas, el problema de la difusión del color se evita, ya que las lacas son insolubles. La prevención del moteado puede reforzarse usando lubricantes y otros aditivos, que antes se han coloreado de manera similar a la granulación. El problema del moteado se agudiza a medida que aumenta la concentración del colorante y es una característica indeseable de muchos comprimidos comerciales.

Cuadro 92-1. *Colorantes aprobados para su uso en las formas farmacéuticas orales en los EE.UU.*[a,b]

Color	*Otros nombres*	*Índice de color (IC 1971)*	*Restricción de uso (EE.UU.)*
FD & C Rojo 40	Rojo allura	16035	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
D & C Rojo 33	Fucsina ácida D Rojo naftalona B	17200	IDA 0-0,76 mg
D & C Rojo 36			IDA 0-1,0 mg
Cantaxantinina	Naranja alimento 8	40850	Ninguna
D & C Rojo 22	Eosina Y	45380	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
D & C Rojo 28	Floxina B	45410	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
D & C Rojo 3	Eritrosina	45430	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
Extracto de cochinillas	Rojo natural 4 Carmín	75470	Ninguna
Óxido de hierro-rojo	–	77491	IDA 0-5 mg de hierro elemental
FD & C Amarillo 6	Amarillo ocaso FCF Amarillo naranja 5	15985	Ninguna
FD & C Amarillo 5	Tartrazina	19140	Declaración en el envase y certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
D & C Amarillo 10	Amarillo de quinolina WS	47005	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
Betacaroteno	–	40800	
Óxido de hierro-amarillo	–	77492	IDA 0-5 mg de hierro elemental
FD & C Azul 1	Azul brillante FCF	42090	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
FD & C Azul 2	Indigotina Indigo carmín	73015	Ninguna
FD & C Verde 3	Verde rápido FCF	42035	Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante
Óxido de hierro-negro	–	77499	IDA 0-5 mg de hierro elemental
Caramelo	Azúcar quemada	–	Ninguna
Dióxido de titanio	–	77891	Ninguna

[a]Abreviaturas: IDA, Ingestión Diaria Aceptable (por kg de peso corporal).
C: número del Índice de Colores de 1971 (EE.UU.).
D & C: Drug and Cosmetic Dyes (EE.UU.) (Colorantes para drogas y cosméticos (EE.UU.)).
FD & C: Food, Drug and Cosmetic Dyes (EE.UU.) (Colorantes para alimentos, drogas y cosméticos (EE.UU.)).
FDA: Food and Drug Administration (EE.UU.) (Administración de Drogas y Alimentos (EE.UU.)).
[b]Conforme febrero de 1988 y sujeto a revisión.

Saborizantes

Además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente del comprimido masticable, por ejemplo manitol o lactosa, pueden incluirse agentes edulcorantes artificiales. Originalmente los ciclamatos, solos o en combinación con la sacarina, fueron muy utilizados. Pero con la prohibición de los ciclamatos y ante el estado indefinido de la sacarina, se han buscado otros edulcorantes naturales. Se ha visto que el aspartamo (*Searle*) tiene aplicaciones para las formulaciones farmacéuticas. Los edulcorantes diferentes del azúcar tienen la ventaja de reducir el volumen del producto, dada la cantidad de sacarosa necesaria para producir el mismo grado de dulzura. Como están presentes en pequeñas cantidades, no afectan en forma marcada las características físicas de la granulación de los comprimidos.

Compactación del polvo

Los comprimidos compactados se han constituido en una forma farmacéutica eficiente, disponible en el comercio a partir de la invención de máquinas para elaborar comprimidos. En 1843 William Brockendon, un inventor inglés, escritor, artista y relojero, recibió la Patente Británica # 9977 para "Moldeado de píldoras, pastillas y grafito por presión en matrices".[22] En más de 150 años de elaboración de comprimidos, el proceso básico no cambió. Sorprendentemente, las mejoras sólo se han relacionado con la velocidad de elaboración y el control de calidad.

El proceso de compactación tiene diferentes fases identificables. Como puede verse en la figura 92-3, cuando los polvos se comprimen (se reduce su volumen), el primer fenómeno es una consolidación de los polvos. Durante esta fase de consolidación las

39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Octubre 13 de 2006

Solicitante
CARLOS LUIS CAPRE BETANCOURT

ASUNTO	Radicación No.	03 029 961
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	11906
	Folios	0

Título de la solicitud: "NUEVA FORMA SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE 5-[2-ETOXI-5(4-METILPIPERAZIN-1-IL SULFONIL) FENIL]-1,6-DIHIDRO-1-METIL-3-PROPILPIRAZOLO[4,3-D]PIRIMIDIN-7-ONA CITRATO Y PROCESO PARA SUFABRICACIÓN".

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 1 - 10 y el capítulo reivindicatorio de los folios 11 – 14 de la solicitud.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invenciones refiere a:

Las reivindicaciones 1 – 13, una forma sólida de dosificación oral masticable caracterizada por comprender citrato de sildenafil y excipientes farmacéuticamente aceptables (diluyente: celulosa microcristalina, desintegrante: croscarmelosa sódica, ayudante de disolución: lauril sulfato sódico, aglutinante Povidona).

Las reivindicaciones 14 - 24, procedimiento para preparar una tableta masticable que consiste en:

- mezclar en seco el principio activo, carbohidrato y aglutinante
- tamizar
- granular, tamizar, moler, mezclar con saborizante, desintegrante, deslizante
- comprimir por vía húmeda para formar las tabletas

- secar las tabletas

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una composición para tratamiento de disfunción eréctil de disolución más rápida, mayor velocidad de absorción y mayor biodisponibilidad, efecto terapéutico mejorado y que evite el riesgo de ahogamiento al tratar de tragar.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una tableta masticable que comprende citrato de sildenafil y excipientes farmacéuticamente aceptables.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/50 // 31/519.

No reivindica prioridad de una Solicitud de Patente anterior.

3. Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486

El artículo 28 de la Decisión 486 establece: "*La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;

b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;

c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;

d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;

e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,

f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.

El artículo 30 de la Decisión 486 establece: "*Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple".

La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión Andina. Menciona el sector tecnológico al que pertenece, los antecedentes de la técnica, la divulgación del problema técnico, la solución propuesta y la ventaja frente a la tecnología anterior.

Pero en cuanto a la reivindicación 1 se observa que no menciona en forma clara

y ordenada los compuestos que caracterizan a la forma de dosificación, sino que es muy general. Y a cerca de la reivindicación 14 se observa que no menciona en forma clara y ordenada los pasos que caracterizan al procedimiento, porque las reivindicaciones precedentes no mencionan "disolución del principio activo" ni "preparar una solución granulante".

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que "*El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al publico por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el articulo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es abril 9 de 2003, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5 250 534	Pyrazolopyrimidinone antianginal agents	Oct 5, 1993
D2	US 3 431 339	Dentifricos	4 Mar 1969
D3	Libro (*)	Remington Farmacia	1995

(*) GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia" 19 ava ed. Editorial Medico-Panamericana. Buenos Aires. 1995.

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "*Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Las reivindicaciones 1 – 13, mencionan una forma sólida de dosificación oral **masticable** caracterizada por comprender **citrato de sildenafil** y excipientes farmacéuticamente aceptables (**diluyente: celulosa microcristalina, desintegrante: croscarmelosa sódica, ayudante de disolución: lauril sulfato sódico, aglutinante: povidona**).

Las reivindicaciones 14 - 24, mencionan un procedimiento para preparar una tableta masticable que consiste en:

- mezclar en seco el principio activo, carbohidrato y aglutinante
- tamizar
- granular, tamizar, moler, mezclar con saborizante, desintegrante, deslizante

- comprimir por vía húmeda para formar las tabletas
secar las tabletas.

D1 enseña pirazolopirimidinonas, entre ellas 5-[2-etoxi-5(4-metilpiperazin-1-il sulfonil) fenil]-1,6-dihidro-1-metil-3-propilpirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que las comprenden.

D2 enseña una tableta masticable que contiene: un ingrediente activo, carboximetilcelulosa, un carbohidrato (manitol) y un aglutinante (celulosa).

D3 enseña que ciertos diluyentes, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunos comprimidos compactados propiedades que les permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se denominan **comprimidos masticables**. Con la masticación, los comprimidos preparados en forma adecuada, se desintegran de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca. También enseña los excipientes farmacéuticamente aceptables: diluyente: celulosa microcristalina en la pág. 2473, desintegrante: croscarmelosa sódica en la página 2476, ayudante de disolución: lauril sulfato sódico en la página 2476 y aglutinante: Povidona (PVP ó polivinilpirrolidona) en las páginas 2474 y 2475.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, sí para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Se observa que:

(a) debido a que los elementos que conforman al **comprimido masticable** reivindicado, es decir: **citrato de sildenafil** y los excipientes farmacéuticamente aceptables (**diluyente: celulosa microcristalina, desintegrante: croscarmelosa sódica, ayudante de disolución: lauril sulfato sódico, aglutinante: povidona**); eran conocidos en las anterioridades, una persona de habilidades ordinarias en el arte adaptaría fácilmente este compuesto y estos excipientes a la preparación del comprimido de esta solicitud;
(b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al **comprimido masticable** reivindicado caracterizado porque comprende: **citrato de sildenafil** y excipientes farmacéuticamente aceptables (**diluyente: celulosa microcristalina, desintegrante: croscarmelosa sódica, ayudante de disolución: lauril sulfato sódico, aglutinante: povidona**), que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que es obvio para una persona versada en la materia;
(c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de una composición para tratamiento de disfunción eréctil de disolución más rápida, mayor velocidad de absorción y mayor biodisponibilidad, efecto terapéutico mejorado y que evite el riesgo de ahogamiento al tratar de tragar se resuelve proporcionando una tableta masticable que comprende citrato de sildenafil y excipientes farmacéuticamente aceptables, es decir de la misma manera como se resolvía en las anterioridades;
(d) el resultado obtenido: es decir el **comprimido masticable** reivindicado

caracterizado porque comprende: **citrato de sildenafil** y excipientes farmacéuticamente aceptables (**diluyente: celulosa microcristalina, desintegrante: croscarmelosa sódica, ayudante de disolución: lauril sulfato sódico, aglutinante: povidona**) no es inesperado.

(e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con el **comprimido masticable** reivindicado caracterizado porque comprende: **citrato de sildenafil** y excipientes farmacéuticamente aceptables (**diluyente: celulosa microcristalina, desintegrante: croscarmelosa sódica, ayudante de disolución: lauril sulfato sódico, aglutinante: povidona**) propuesto

de manera que el objeto reivindicado no tiene **nivel inventivo.**

Con respecto a las reivindicaciones 14 - 24, que mencionan un procedimiento para preparar una tableta masticable que consiste en:

- mezclar en seco el principio activo, carbohidrato y aglutinante
- tamizar
- granular, tamizar, moler, mezclar con saborizante, desintegrante, deslizante
- comprimir por vía húmeda para formar las tabletas
- secar las tabletas,

se observa que cada uno de estos pasos se enseñaba en los métodos de preparación de tabletas presentados en D3. De manera que para una persona normalmente conocedora del arte las enseñanzas de esta anterioridad sugieren claramente el procedimiento que ahora se reivindica. Así que el objeto de estas reivindicaciones no tiene **nivel inventivo.**

6. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5 250 534	1 – 24	Nivel inventivo
D2	US 3 431 339	1 – 24	Nivel inventivo
D3	Libro (*)	1 – 24	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 19 OCT. 2006

CONCEPTO TÉCNICO No. 1618	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007

22-01-07