

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogada  
Alicia Lloreda Ricaurte  
jlcco@lloredacamacho.com, notificacionespotentes@lloredacamacho.com

ASUNTO                      Radicación                      10 134 187  
                                         Trámite                              011  
                                         Evento                              378  
                                         Actuación                          519  
                                         Oficio                              E - - 20099  
                                         Folios                              010

|                                     |                                     |                               |                                                 |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| Patente de Invención                | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>                        |
| Via Nacional                        | <input checked="" type="checkbox"/> |                               |                                                 |
| Via PCT (Fase Nacional)             | <input checked="" type="checkbox"/> | Capítulo I                    | <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo II |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US09/042607                     |                               |                                                 |
| Fecha de Presentación Internacional | 01/Mayo/2009                        |                               |                                                 |

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                        |                  |                 |
|------------------------|------------------|-----------------|
| Descripción:           | Folios 36 a 78   | 28/Octubre/2010 |
|                        | Folios 135 a 177 | 02/Marzo/2011   |
| Reivindicaciones:      | Folios 79 a 84   | 28/Octubre/2010 |
|                        | Folios 102 a 107 | 28/Febrero/2011 |
|                        | Folios 178 a 183 | 02/Marzo/2011   |
|                        | Folios 85 a 90   | 28/Octubre/2010 |
| Dibujos: figuras 1 a 5 |                  |                 |
|                        |                  |                 |
|                        |                  |                 |
| Prioridad:             | US 61/049,935    | 02/Mayo/2008    |
|                        | US 61/150,655    | 06/Febrero/2009 |
|                        | US 61/150,652    | 06/Febrero/2009 |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "PARTICULAS PORTADORAS SOLIDAS PARA MEJORAR LA PROCESABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar para  
Expediente 10 134 187 1er Art 45

resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición de

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 9/20.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 10 y sus dependientes, 40 y 41 no es patentable de acuerdo con el literal d) del Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa al mencionar la característica "una pluralidad de partículas sólidas portadoras que tiene cada una, una superficie y/o poros". Ya que no se define a la partícula por su nombre o estructura química.

Las reivindicaciones 2, 13, 24, 33 no tienen soporte en la descripción porque solo existen ejemplos con Dióxido de silicio, como partículas sólidas portadoras.

La reivindicación 12 se refiere a la composición que contiene el estereoisómero de fórmula (Ia) el cual ya esta divulgado implícitamente en la fórmula (I), o sea en la reivindicación 1, de manera que se repite materia innecesariamente.

La reivindicaciones 20 y 21 se refieren a la misma materia, eliminar una de las dos

La reivindicación 22 se refiere a un producto el cual no se puede caracterizar por un método, ya que las composiciones se deben caracterizar por los componentes que la constituyen y a sus proporciones.

La reivindicación 28 se refiere a la composición (tableta) que contiene el estereoisómero de fórmula (Ia) el cual ya esta divulgado implícitamente en la fórmula (I), o sea en la reivindicación 23, de manera que se repite materia innecesariamente.

La reivindicación 42 no es clara porque no agrega ninguna característica a la composición que se reclamada en la reivindicación 1.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la de la Solicitud de Prioridad: Mayo 2 de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Nº | Documento   | Título                                                                                                   | Fecha de Publicación* |
|----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 | WO200810921 | Modulators of pharmacokinetic properties of therapeutics                                                 | Enero 24 de 2008      |
| D2 | WO0337379   | Use of granular materials base don pyrogenically produced silicon dioxide in pharmaceutical compositions | Mayo 8 de 2003        |
| D3 | WO04/73689  | Use of a silica or silica derivative as a sorption material                                              | Septiembre 2 de 2004  |

D1<sup>1</sup> divulga el compuesto Cobocistat de fórmula (I), sales, solvatos, estereoisómeros y sus composiciones en forma de tabletas que pueden contener excipientes como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio, además de otros principios activos como son fumarato de disopropilo de tenofovir, emtricitabina, elvitegravir.

D2<sup>2</sup> divulga un excipiente sólido como el dióxido de silicio, con un diámetro de partícula promedio entre 10 y 120 µm y un área de superficial BET de a 400m<sup>2</sup>/g, que además menciona que con este material se obtienen ventajas como mayor densidad aparente y mayor densidad compactada, mayor estabilidad y presentando mejor desempeño en la desintegración.

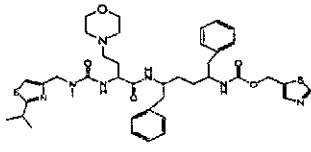
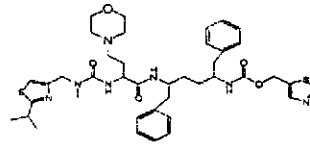
D3<sup>3</sup> divulga el uso de la silica o sus derivados como el Aeroperl®, como material de sorción, en formulaciones farmacéuticas con que presenten problemas con la biodisponibilidad y la solubilidad.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 13, consiste en un método que comprende combinar el compuesto de fórmula (I), un solvente adecuado y una pluralidad de partículas sólidas para proveer una mezcla.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características esenciales                                                                                                    | D1                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| método que comprende:                                                                                                         | Método que comprende:                                                                |
| 1)combinar el compuesto de fórmula (I)<br> |  |
| 2)Solvente adecuado                                                                                                           | Solvente adecuado                                                                    |
| 3)una pluralidad de partículas sólidas para proveer una mezcla.                                                               | una pluralidad de partículas sólidas para proveer una mezcla.                        |

Las características esenciales del método de la reivindicación 13 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña que el compuesto de fórmula (I) se puede mezclar con un solvente adecuado y partículas sólidas (excipientes pág. 160, líneas 23 a 28).

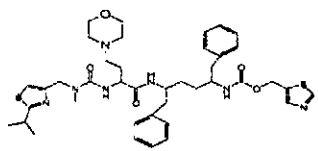
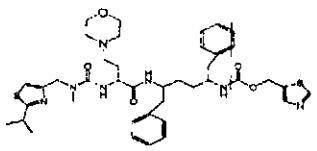
En consecuencia, la reivindicación 13 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición que comprende una pluralidad de partículas sólidas portadoras que tienen, cada una, una superficie y/o poros; y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los poros o en la superficie de las partículas sólidas portadoras.

1[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=wo2008010921&ST=advanced&locale=en\\_EP&DB=EPODOC](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=wo2008010921&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)  
2[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=wo03037379&ST=advanced&locale=en\\_EP&DB=EPODOC](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=wo03037379&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)  
3[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=wo2004073689&ST=advanced&locale=en\\_EP&DB=EPODOC](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=wo2004073689&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)  
Expediente 10 134 187 1er Art 45

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                           | D1                                                                                                                                                                                            | D2                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| composición que comprende:<br>una pluralidad de partículas sólidas portadoras que tienen, cada una, una superficie y/o poros.                                                        | composición que comprende:<br>una pluralidad de partículas sólidas portadoras (no menciona que tienen poros)                                                                                  | composición que comprende:<br>un excipiente como partículas sólidas de dióxido de silicio.                    |
| Compuesto de fórmula(I)<br><br>o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su estereoisómero | Compuesto (Cobicistat) de fórmula<br><br>una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su estereoisómero | No menciona este compuesto específicamente pero si menciona principios activos como antivirales, entre otros. |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque D1 divulga el compuesto cobicistat, sus sales, solvatos, estereoisómero (pág.5, líneas 17 a 23) y sus composiciones en forma de tabletas que pueden contener excipientes como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio (pág.159, líneas 15 a 25; pág. 162, líneas 17 a pág.163, líneas 1 a 12), además de otros principios activos como son fumarato de disopropilo de tenofovir, emtricitabina, elvitegravir (pág.170, líneas 21, 23;pág.174, líneas 7 a 28). Asimismo, se menciona que las composiciones se pueden obtener por medio de los métodos conocidos en la Farmacia Práctica de Remington (formas sólidas, pág. 160, líneas 8 a 28 y pág. 161, líneas 1 a 3)<sup>4</sup>.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la divulgada en D1, es que esta menciona que las partículas sólidas tienen una superficie o poros.

Sin embargo, no se logra evidenciar algún efecto sorprendente por esta diferencia.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la composición de D1, como alternativa a las ya conocidas”.

Por otro lado, un excipiente sólido como el dióxido de silicio, que es utilizado para elaborar formas sólidas como tabletas, con un diámetro de partícula promedio entre 10 y 120 µm y un área de superficial (BET) de a 400m<sup>2</sup>/g, ya estaba divulgado en el documento D2 (40 pág. 4, líneas 30 a 34), que además menciona que con este material se obtienen ventajas en las composiciones como son mayor densidad aparente, mayor densidad de compactación, mayor estabilidad las cuales presentan mejor desempeño en la desintegración (pág.22, líneas 25 a 32). Asimismo se mencionan principios activos como antivirales, entre otros (pág.13, línea 13 y reivindicación 8, págs.36 a 39).

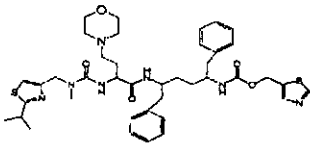
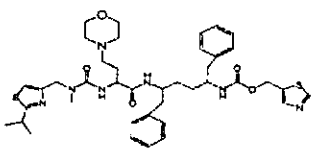
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría partículas sólidas portadoras que tienen, cada una, una superficie y poros como el dióxido de silicio de D2, en la composición de D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

4 Farmacia Práctica de Remington tomo 2,19a Edición 1995, págs. 2478 a 2485 (Fls.199 a 202)  
Expediente 10 134 187 1er Art 45

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 9 y 15 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 16, consiste en un método que comprende combinar el compuesto de fórmula (I), un solvente adecuado y una pluralidad de partículas sólidas para proveer una mezcla en donde las partículas sólidas son de sílice ahumado hidrofílico que tienen cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área de superficial (BET) de a 400m<sup>2</sup>/g.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                               | D1                                                                                                                        | D3                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| método que comprende:                                                                                                                                                                                                                                                    | método que comprende:                                                                                                     | método que comprende:                                                                                                                                                                                                                                       |
| 1)combinar el compuesto de fórmula (I)<br>                                                                                                                                              | combinar el compuesto de fórmula (I)<br> | Compuestos antivirales                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2)un solvente adecuado                                                                                                                                                                                                                                                   | solvente                                                                                                                  | solvente                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3)y una pluralidad de partículas sólidas de sílice ahumado hidrofílico, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área de superficial (BET) de a 400m <sup>2</sup> /g para proveer una mezcla. | una pluralidad de partículas sólidas portadoras, <u>no menciona específicamente sílice ahumado hidrofílico</u>            | una pluralidad de partículas sólidas de sílice ahumado hidrofílico, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de entre 20 y 30 µm y un área de superficial (BET) de por lo menos 150m <sup>2</sup> /g para proveer una mezcla. |

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque D1 divulga el compuesto cobicistat, sus sales, solvatos, estereoisómero (pág.5, líneas 17 a 23) y sus composiciones en forma de tabletas que pueden contener excipientes como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio (pág.159, líneas 15 a 25; pág. 162, líneas 17 a pág.163, líneas 1 a 12), además de otros principios activos como son fumarato de disopropilo de tenofovir, emtricitabina, elvitegravir (pág.170, líneas 21, 23;pág.174, líneas 7 a 28). Asimismo, se menciona que las composiciones se pueden obtener por medio de los métodos conocidos en la Farmacia Práctica de Remington (formas sólidas, excipientes, pág. 160, líneas 8 a 28 y pág. 161, líneas 1 a 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la divulgada en D1, es que esta menciona que las partículas sólida de sílice son de sílice ahumado hidrofílico.

Sin embargo, no se logra evidenciar algún efecto sorprendente por esta diferencia.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el método de obtención de la composición de D1, como alternativa al ya conocido”.

Por otro lado, en D3 se divulgaba un excipiente sólido como el sílice ahumado hidrofílico

(abstract), con un área superficial (BET) de por lo menos 150m<sup>2</sup>/g (pág.9, línea 28) y un diámetro de partícula promedio entre 20 y 30 µm, para la elaboración de tabletas (pág.35 y 36) que tiene principios activos, entre otros, como antivirales (pág.19, líneas 25).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las partículas sólidas, de sílice ahumado hidrofílico divulgadas en las composiciones de D3, en la composición de D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 16 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 17-21 y 23-39 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

**8. Conclusión**

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

| Nº | Documento   | Reivindicaciones afectadas    | Requisito que afecta                          |
|----|-------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| D1 | WO200810921 | 1-9 y 15<br>13<br>16-21,23-39 | Nivel Inventivo<br>Novedad<br>Nivel Inventivo |
| D2 | WO0337379   | 1-9 y 15                      | Nivel Inventivo                               |
| D3 | WO04/73689  | 16-21,23-39                   | Nivel Inventivo                               |

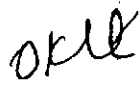
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

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

  
**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
 Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 06 NOV. 2012

Elaborado por: Lyna del Carmen Mordecay Dunoyer  
 Revisado Por: Gloria Jacqueline Alfonso Roza  
 Aprobado por: José Luis Salazar López. 

Cuadro 92-1. Colorantes aprobados para su uso en las formas farmacéuticas orales en los EE.UU.<sup>a,b</sup>

| 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          | 17200                     | IDA 0-0,76 mg                                                                   |
| D & C Rojo 36            | Rojo naftalona B         |                           |                                                                                 |
| Cantaxantina             | Naranja alimento 8       | 40850                     | IDA 0-1,0 mg                                                                    |
| D & C Rojo 22            | Eosina Y                 | 45380                     | Ninguna                                                                         |
| 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           | 75470                     | Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante                            |
| Óxido de hierro-rojo     | Carmín                   |                           |                                                                                 |
| FD & C Amarillo 6        | Amarillo ocazo FCF       | 77491                     | IDA 0-5 mg de hierro elemental                                                  |
| FD & C Amarillo 5        | Amarillo naranja 5       | 15985                     | Ninguna                                                                         |
| D & C Amarillo 10        | Tartrazina               | 19140                     | Declaración en el envase y certificación de la FDA sobre cada lote de colorante |
| Betacaroteno             | Amarillo de quinolina WS | 47005                     | Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante                            |
| Óxido de hierro-amarillo |                          | 40800                     |                                                                                 |
| FD & C Azul 1            | Azul brillante FCF       | 77492                     | IDA 0-5 mg de hierro elemental                                                  |
| FD & C Azul 2            | Indigotina               | 42090                     | Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante                            |
| FD & C Verde 3           | Verde rápido FCF         | 73015                     |                                                                                 |
| Óxido de hierro-negro    |                          | 42035                     | Certificación de la FDA sobre cada lote de colorante                            |
| Caramelo                 | Azúcar quemada           | 77499                     | IDA 0-5 mg de hierro elemental                                                  |
| Dióxido de titanio       |                          | 77891                     | Ninguna                                                                         |

<sup>a</sup>Abreviaturas: IDA, Ingestión Diaria Aceptable (por kg de peso corporal).

<sup>b</sup>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.)).

<sup>c</sup>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".<sup>22</sup> 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

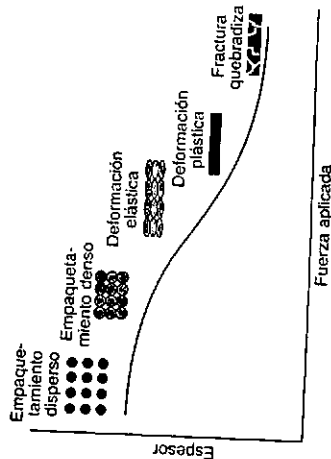


Fig. 92-3. Las etapas de compactación del polvo.

Resistencia del comprimido.  
Perfil de la presión de compresión

La mayoría de los formuladores utiliza la dureza de los comprimidos, o resistencia a la tensión, como una medida de la cohesión de un comprimido. Aun con el más simple instrumento de prensa para comprimidos es posible representar gráficamente la resistencia a la tensión en función de la fuerza aplicada. La figura 92-4 muestra tal representación gráfica. Estos gráficos pueden ser útiles para identificar las fuerzas que pueden causar la fractura y capaces de conducir a una rápida y tangible determinación de la compatibilidad de la formulación. Sin embargo, hay muchas limitaciones en este método, ya que estos gráficos no pueden predecir la laminación o el cascado (capping). Además, la cohesión de un comprimido puede cambiar con el almacenamiento, en un sentido positivo o negativo.

Friabilidad de los comprimidos

Esta prueba se discute más adelante en este capítulo y ha habido muchas sugerencias de cómo podría lle-

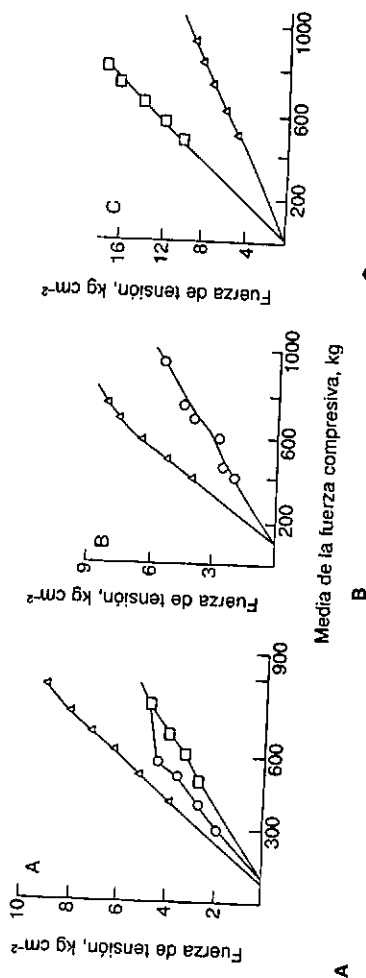


Fig. 92-4. Fuerza de tensión de compactos preparados a partir de diferentes formas de cristales. A, Barbitona (104-152 μm) -○-, Forma I; B, Sulfatiazol (104-152 μm) -○-, Forma I; C, Aspirina (250-353 μm) -△-, Forma IV. (Corte: Summers y col.<sup>23</sup>)

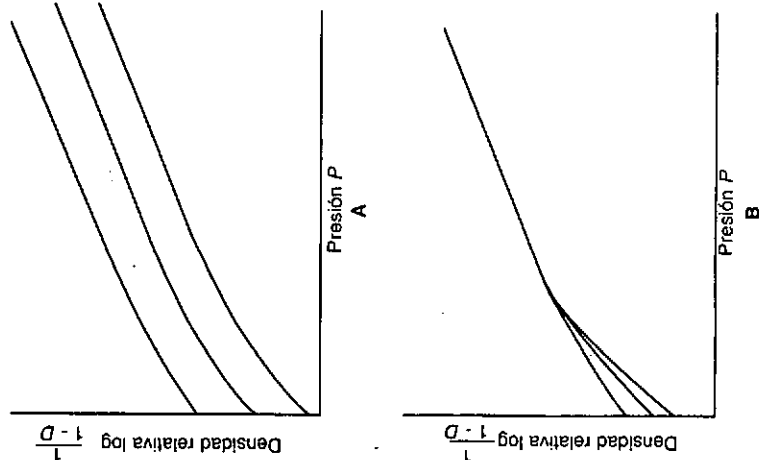


Fig. 92-5. Representaciones gráficas de Heckel. A. Tipo I; B. Tipo II (cortésia, Jones 79).

varse a cabo. Numerosos formuladores creen que esto es un importante indicador de la cohesión, aunque es de valor limitado para predecir la falla en este campo.

#### Cambios en la densidad del lecho durante la compresión

Cuando una tensión (fuerza) aplicada aumenta, se produce la deformación elástica y plástica de las partículas, lo que da como resultado un flujo plástico y una reducción de los espacios vacíos interpartículas e intrapartículas. Esto disminuye la densidad total del compacto.

Para los sistemas altamente cohesivos, la reducción de los espacios vacíos puede dar un compacto con la suficiente resistencia como para poder insertarlos dentro la cubierta de una cápsula. Sin embargo, la cohesividad inherente a la mayoría de las drogas y excipientes no es adecuada por sí sola para la elaboración de comprimidos.

En la ecuación de Heckel, que se muestra aquí,  $K$  puede considerarse igual a la recíproca de la presión

elástica media y  $A$  es una función del volumen de compacto original, relacionada con la densificación y el reordenamiento de la partícula antes del ligamiento.

$$\text{En } \left[ \frac{1}{1-D} \right] = KP + A$$

$D$  es la densidad relativa a la presión  $P$ , y  $K$  y  $A$  son constantes.

Hersey y Rees<sup>28</sup> han clasificado las representaciones gráficas de Heckel en dos categorías. La figura 92-5 muestra ambos tipos de gráficos de Heckel. El tipo 2 difiere del tipo 1 en que por encima de una cierta presión aparece una relación lineal simple, independiente de la densidad inicial del lecho. Esto es probable que se deba a la fragmentación de las partículas y a la subsecuente compactación por deformación plástica. Con los materiales de tipo 1 no se producen tales fracturas, sino que las partículas adyacentes se deforman plásticamente.

La presión a la cual se observa la transición de los gráficos a una porción lineal es aproximadamente igual a la mínima requerida para formar un compacto coherente.

#### Cambios de superficie durante la compresión

Los polvos voluminosos cambian su estado de empaque durante la compactación y las partículas individuales se fracturan o deforman plásticamente. Durante este proceso, la superficie de los polvos y compactos cambia totalmente. Las técnicas convencionales de absorción de nitrógeno pueden estimar esos cambios. Aunque su ejecución puede ser tediosa, pueden constituir un medio para examinar la tendencia a la laminación.

#### Fuerza de relajación

La técnica experimental consiste en mantener el proceso de compresión en un punto máximo y observar la fuerza en diferentes períodos. Aumentando el período (tiempo de espaciamiento), se maximiza el flujo plástico y la resistencia del comprimido aumenta.

#### Transmisiones de fuerzas durante la compresión

Si se monitorean las fuerzas en el punzón superior, en el punzón inferior y en la pared de la matriz, como se ve en la figura 92-6, puede construirse un gráfico de la relación entre estas fuerzas. El límite elástico se alcanza en el punto A. En el punto B, la fuerza aplicada se libera y la transmitida sobre la pared de la matriz cae con rapidez. El punzón superior cesa de hacer contacto con el polvo/compacto en el punto C, donde la fuerza transmitida cae rápidamente.

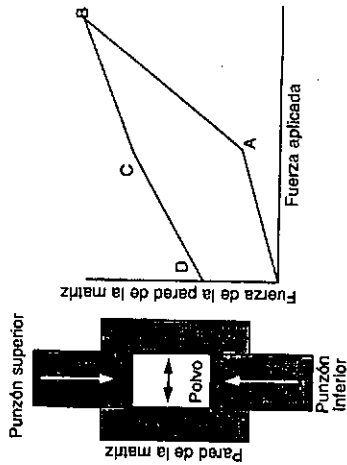


Fig. 92-6. Fuerzas transmitidas durante la compactación de los comprimidos.

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,<sup>29</sup> 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

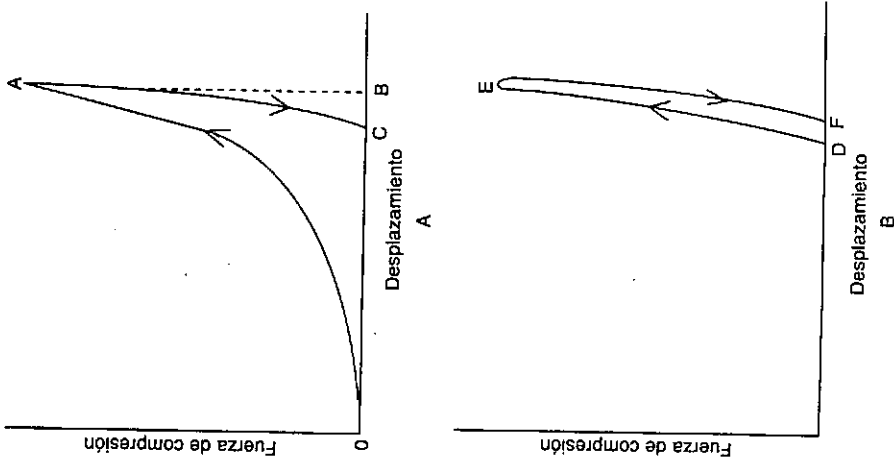


Fig. 92-7. Fuerzas típicas. A. curva de desplazamiento ( $F-D$ ); B. desplazamiento ( $F-D$ ), segunda compresión. (Cortésia, Jones 79).

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-



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

ponentes por las interacciones. Por ejemplo, la estabilidad del ácido ascórbico es afectada en forma notable 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 Lodge/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.<sup>30</sup> La granulación en lecho fluido (que se comenta luego) también está hallando una amplia aceptación en la industria. Para ambos tipos de procesamiento 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

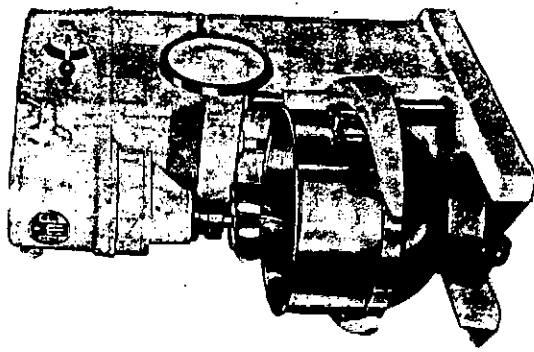


Fig. 92-9. Mezcladora de polvos Glen. (Cortésia, Am Machine.)

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. Estos 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 pallas 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 procesamiento 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

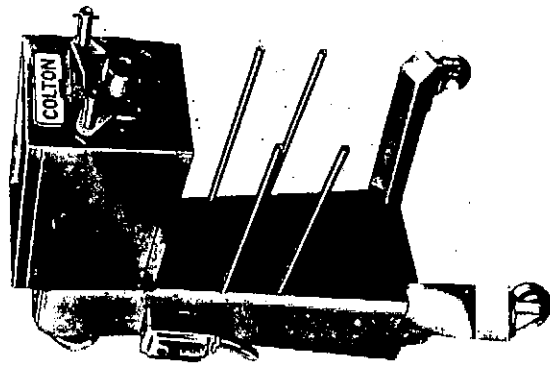


Fig. 92-10. Granuladora y tamizadora rotativa. (Cortésia, Vector Colton.)

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.<sup>31</sup>

Se ha comunicado que la aplicación del secado por radiofrecuencia y el secado infrarrojo para las granulaciones de los comprimidos ha sido exitosa pa-

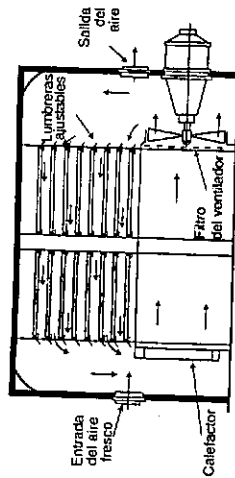


Fig. 92-11. Corte transversal de una secadora de bandejas.

ra 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 farmacéuticas 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 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.

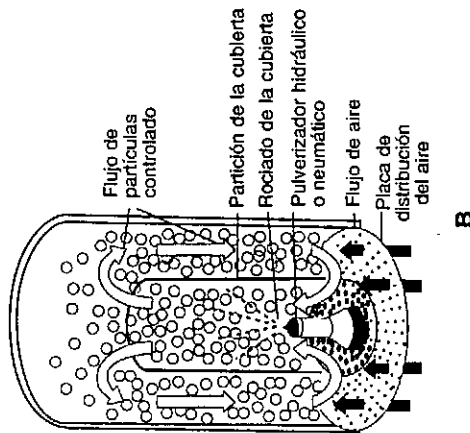
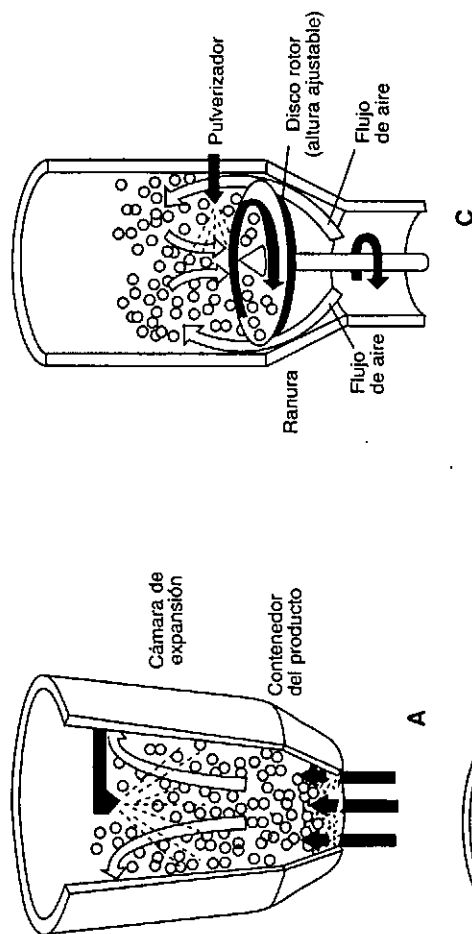


Fig. 92-12. Tres versiones de granulación en lecho fluido y secado. A. Método de secado por rociado superior en una cubradora de granulación con lecho fluido convencional; B. método de rociado inferior utilizado en las columnas de aire suspendido Wurster; C. método de rociado tangencial utilizado en las cubradoras/granuladoras. (Cortésia, Astor Publi, adaptada de la referencia 31.)

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

mallita 60 o 100 para eliminar los grumos pequeños y aumentar el poder de cobertura del lubricante. Como 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 podrá llenar la matriz de manera uniforme y, en consecuencia, habrá variaciones en peso y densidad. Los polvos finos habitualmente designados "finos" también se esparcirán 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 matrices 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 reconocen 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.<sup>31</sup> 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.<sup>32</sup>

En la planta de *Merck Sharp & Dohme*, ubicada en Elkhon, 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.