

237
237

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-078329- -00006-0000

Fecha: 2008-08-15 16:13:39 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTE IYII Eje: 379 FASE NACIONAL II
Act: 444 RESPUESTA AL QUE Folios: 29

Ref: Expediente No. 04-078.329

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
QUE COMPRENDE N-((1-BUTIL-4-PIPERIDINIL)METIL)-3,4-DIHIDRO-
2H(1,3) OXAZINO (3,2-A) INDOL-10-CARBOXAMIDA O SAL DE LA MISMA Y
PROCEDIMIENTO PARA LA MISMA QUE COMPRENDE GRANULACIÓN EN
SECO "

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED.

Nuestra Ref.: P2004/0107

RESPUESTA AL OFICIO No.4703 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 101,
DE FECHA 4 DE ABRIL DE 2008
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación original	Modificaciones
1	Se introducen características técnicas del proceso, las cuales encuentran soporte en: - capsula o tableta (página 29 línea 23 a página 30, línea 2); - 90% o más del granulado (ejemplo 12, nota 6); - excipientes intragranulares (Ejemplos 4 a 8 y 12); - compactación por rodillos (página 81, paso 2); - el comprimido es cribado, molido (página 82, líneas 12 a 14); - mezcla opcional con excipientes extragranulares y compresión. (Ejemplo 12, notas 4 y 5).
3,5,18,19,25,26,33,37, 44,52,77,78,79 y 82	Eliminadas.
5, 18, 26 y 44	Introducidas dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1.
29	Nueva Reivindicación 23. Modificada, corrigiendo dependencia también de la Reivindicación 24.
34	Nueva Reivindicación 27. Se limita únicamente a la forma cristalina de aguja y se introduce la reivindicación que reclama la composición que la contiene.
35	Nueva Reivindicación 28. El espectro infrarrojo está basado en la página 37, líneas 14 a 18.
---	Nuevas Reivindicaciones 39, 40 y 43 hacen referencia a diluentes, tales como ciertos diluentes de calcio y magnesio, incluyendo $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
46, 52, 55	Se efectuaron cambios menores.
---	Nuevas Reivindicaciones 35, 38, 76 que hacen referencia a estearatos de calcio y magnesio, encuentran soporte en la página 49, línea 13.
---	Se adicionan nuevas Reivindicaciones 62, 68 y 69 que hacen referencia a características específicas del CaHPO_4 y/o $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ y su proporción en relación con el principio activo.
72 y 73	Nuevas Reivindicaciones 63 y 64. Comprenden características de proceso incluidas en la Reivindicación 1 y además incluyen la indicación de solventes basado en la página 51, líneas 13 a 17.
Todas	Se elimina el término aproximadamente.

239 229

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 1-72 no se encuentran enteramente soportadas por la Descripción, por cuanto la materia reclamada esta dirigida al uso de un compuesto (SB207266) para la manufactura de composiciones farmacéuticas.

b- Difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, en tanto que el objeto de la presente invención, no constituye de ninguna manera un "uso", por el contrario el Capítulo Reivindicatorio Modificado se dirige específicamente a un proceso novedoso e inventivo para la formulación de composiciones que comprenden SB207266 o su sal farmacéuticamente aceptable, de tal forma que se alcanzan propiedades ventajosas tanto para el proceso como para el producto terminado. De hecho llamo la atención del Examinador a la Descripción y a los ejemplos los cuales ilustran con gran detalle las técnicas de granulación por vía seca empleadas en el proceso reclamado, así como los resultados alcanzados.

3. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 1 no es clara, porque los pasos del proceso de granulación por vía seca son excesivamente amplios e inconcisos, adicionalmente la expresión "formar la SB207266 completa o parte de la misma" no es clara.

b- Con el fin de superar la anterior objeción, la Reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que ahora incluye características de proceso, de donde queda claro que el 90% en peso de SB207266 o su sal, es mezclada con uno o más excipientes y posteriormente es granulado por vía seca empleando compactación por rodillos; el producto de comparación es luego molido para obtener un tamaño de partícula apropiado para compresión, que después es opcionalmente mezclado con excipientes adicionales (extragranulares) y sometido a compresión.

4. a- El Examinador anota que las Reivindicaciones 25, 26, 33, 52, 80 no son claras, porque simplemente repiten la materia previamente reclamada, sin incluir características adicionales.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las reivindicaciones 25, 26, 33, 52, 77, 78, 79 y 82 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Sin embargo, vale la pena mencionar que algunos de los elementos definidos en dichas reivindicaciones fueron

240 240
M

incluidos en la nueva Reivindicación 1, para facilitar así la identificación de la totalidad de las características de la invención.

5. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 77-82 no son claras, puesto que intentan caracterizar las composiciones reclamadas por su proceso de manufactura.

b- Debo aclarar al Examinador que las composiciones de la presente invención (tabletas o cápsulas) comprenden características estructurales que son atribuidas directamente por el proceso de granulación por vía seca, mediante el cual son obtenidas. Es decir, la naturaleza de los gránulos, así como la naturaleza de las interacciones de unión en el interior de la misma tableta, dependen de la naturaleza de la técnica de granulación. Por ejemplo, la granulación por vía húmeda (que emplea una pequeña cantidad de un solvente como agua o etanol) generalmente produce una dilución parcial, por lo que se forman uniones entre las partículas. Esto claramente no sucede en métodos de granulación por vía seca, pues la estructura física interna de los gránulos es diferente. Adicionalmente, el proceso de granulación por vía seca y compactación por rodillos atribuye características novedosas a las composiciones reclamadas (nueva Reivindicación 69 y dependientes), que complementan las atribuidas por los constituyentes definidos.

6. El Examinador establece que los documentos "Remington: The science and practice of pharmacy"(D1), WO98/07728 (D2) y WO93/18036 (D3), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador argumenta que la única diferencia entre la presente invención y D1, es que D1 no se refiere específicamente al compuesto SB207266, sin embargo las técnicas de granulación que se emplean para preparar las composiciones reclamadas son enteramente divulgadas en esta anterioridad. De hecho, D1 enseña la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen los mismos ingredientes (principio activo, lubricantes, diluentes y desintegrantes). El Examinador anota que dichas diferencias no proporcionan aparentemente ninguna ventaja, puesto que el procedimiento sigue siendo útil para la preparación del mismo tipo de composiciones.

Por lo tanto, el Examinador concluye que el problema de proporcionar composiciones de SB207266, buscando mejorar su tamaño de partícula, reducir su cohesividad, y aumentar sus propiedades de flujo y densidad, ya había sido solucionado previamente por D1; es decir, cualquier persona versada en la materia con conocimientos de D1 hubiera usado técnicas de granulación por vía seca para preparar composiciones farmacéuticas de SB207266 HCl.

24/1/201

Adicionalmente, el Examinador argumenta que D2 enseña la manufactura de la sal clorhidrato de SB207266, la cual es granulada para mejorar su tamaño de partícula, y que de igual manera, D3 revela composiciones farmacéuticas que contienen SB207266 y excipientes comunes.

b- Contrario a la opinión del Examinador, las composiciones de la presente invención presentan altura inventiva, pues superan múltiples problemas que se presentan durante la granulación específica de SB207266 HCl, que constituyen una "barrera técnica" y que eran completamente desconocidos previamente a la fecha de prioridad de la presente solicitud (14 de febrero de 2002). Así:

i) La sal SB207266 HCl ha sido obtenida históricamente en forma de partículas de tamaño extremadamente pequeño, particularmente en forma cristalina tipo aguja. Los intentos de aumentar el tamaño de partícula de éste principio activo, únicamente incrementaron la longitud de los cristales, pero no fue posible obtener una forma menos elongada con mayor fluidez; pues en general, el proceso (mezclado) tiende a romper las agujas y a generar agujas de menor tamaño;

ii) Adicionalmente, la sal SB207266 HCl tiene un tamaño de partícula muy pequeño, es muy cohesiva, tiene propiedades de fluidez muy pobres y baja densidad aparente, lo que hace que formulaciones farmacéuticas que la contengan sean muy poco fluidas, dificultando su tableteo y su inclusión en cápsulas. Aún cuando es posible tabletear composiciones que comprenden SB207266 HCl (3.3%), celulosa microcristalina, manitol y estearato de magnesio (peso de la tableta=150 mg), usando tecnología compresión directa estándar, concentraciones más elevadas (4% o más) de SB207266 HCl no son tableteadas fácilmente empleando compresión directa. Es decir, estos problemas que resultan de suma importancia para procesos farmacéuticos a gran escala, no eran reconocidos para formulaciones con concentraciones bajas de SB207266 HCl (por ejemplo 3.3%), como las conocidas en el estado de la técnica. Así las dificultades técnicas que supera la presente invención no eran públicamente conocidas anteriormente a la fecha de prioridad reivindicada en la presente solicitud ("barreras técnicas ocultas"). Es más, estos problemas técnicos reconocidos a concentraciones del 4%, no resultarían importantes en formulaciones con menores concentraciones, por ejemplo 3% o menos, que es lo usualmente aplicado en tabletas de baja concentración.

Llamo respetuosamente la atención del Examinador, la expresión "barreras técnicas ocultas" significa que es muy poco probable que una persona versada en la materia hubiera estado

24/6/1
242

motivada a la fecha de prioridad reivindicada, a desarrollar una formulación a una concentración de SB207266 HCl > 4%, usando métodos de granulación por vía seca (compactación por rodillos) para superar precisamente estos problemas "desconocidos". Esto aumenta la probabilidad que la persona versada en la materia hubiera empleado simplemente técnicas de tableteo por compresión directa. De hecho, ya habían sido empleadas bajas dosis de SB207266 HCl, y por lo tanto, únicamente tabletas de baja concentración (3.3%) son las que se hubieran empleado a la fecha de prioridad de la presente solicitud. De esta forma, la "barrera técnica" que se presenta para composiciones con concentraciones de principio activo del 4% o superiores, no hubiera sido evidente para un técnico de la materia a la fecha de la presente invención. Esto sucede principalmente porque las dosis clínicas empleadas anteriormente para SB207266 HCl en el tratamiento del síndrome de colon irritable y/o función del tránsito intestinal (publicadas entre 1997 y 1999), incluían dosis bajas de 0.05, 0.5, y 5 mg al día y 20 mg/día (4 tabletas de 5mg). Se adjuntan las referencias que comprueban lo anterior: S.M. Cooper et al, Gastroenterology, 1999, vol.116(4), página A598, abstract G2620, "A pharmacodynamic model of 5HT4 receptor activation in man: antagonism by the 5HT4 receptor antagonist SB-207266" (Anexo 1). L.A. Houghton et al., Gut, 1997, vol.41 (suppl.3) page A26, abstract 17.09 "5HT4 antagonism in irritable bowel syndrome: effect of SB-207266-A on rectal sensitivity and small bowel transit" (Anexo 2).

iii) Los Procesos a gran escala para el procesamiento de la sal SB-207266 HCl, en una cantidad de 14 Kg mediante granulación por vía húmeda, pueden conducir a una granulación no homogénea y/o aglomeración excesiva, puesto que el agua (solvente de granulación) conduce al encogimiento y a la formación de masas localizadas parcialmente disueltas que forman "pelotas", atrayendo material adyacente y creando terrones de material semigranulado (al secarse) que contienen el principio activo. Cuando se secan, estos terrones son difíciles de reducir de tamaño. Esta propiedad de adherencia también conlleva a que las tabletas presenten tiempos de desintegración relativamente largos. Es más, sorprendentemente, la celulosa microcristalina no es tan efectiva en la dispersión de agua a través de la mezcla de granulado (para obtener una mezcla homogénea de granulado) como es el caso normal en procesos de granulación húmeda;

iv) En relación con el SB207266 HCl, estos problemas inesperados, generados durante la granulación por vía húmeda, se generan por una combinación de un tamaño de partícula muy pequeño y una solubilidad en agua muy elevada;

243 203
K

v) Todos los anteriores problemas pueden ser superados, mediante la formación de gránulos de SB207266 HCl con un mayor tamaño de partícula, empleando granulación por vía seca, que presentan mejores propiedades de flujo para ser empleados en tableteado. Un proceso de granulación por la vía seca evita: a) la solubilización del principio activo en el solvente de granulación; y b) la formación de "pelotas" o "terrones";

vi) *Sorprendentemente*, un proceso de granulación por vía seca parece conducir a una formulación más robusta y escalonable, que la que se consigue mediante granulación por vía húmeda, que adicionalmente puede proporcionar tiempos de desintegración menores del producto final;

vii) El proceso de la invención comprende la mezcla de una parte o de la totalidad de SB207266 o su sal con un lubricante, que permite la lubricación durante el paso de granulación (vía seca) y minimiza dificultades relacionadas con la adherencia de los ingredientes a las partes de la maquinaria metálica, y/o un diluyente que hace posible el empleo del proceso de compactación por rodillos. Dichos excipientes atribuyen características particulares a las composiciones obtenidas. Es decir, la composición contiene CaHPO_4 , o $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ de un 10-90% en los gránulos, donde la proporción del fármaco:diluyente es al menos 1:3, y presenta un tamaño de partícula promedio de 53-300 μm . Valga anotar que el diluyente empleado y la necesidad de su utilización no fue mencionado o siquiera sugerido por D2 o D3.

viii) En relación con el procedimiento de la invención, el Examinador opina que cualquier persona versada en la materia emplearía técnicas de granulación por vía seca para granular ingredientes con propiedades de adhesión o cohesión inherentes, pues D1 enseña que los ingredientes activos, diluentes y lubricantes son mezclados para posteriormente formar una pieza densa, por ejemplo, al pasar el polvo a través de rodillos que lo comprimen y reducen el contenido de aire. Así, el material densificado es reducido a un tamaño de granulo uniforme y comprimido en tabletas.

Es importante resaltar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto se limita a procesos en donde se emplea compactación por rodillos que corresponde a una modalidad de granulación por vía seca. Sin embargo, en este punto realizo respetuosamente el siguiente cuestionamiento al Examinador: ¿Qué hubiera hecho la persona versada en la materia a la fecha de presentación de la solicitud? En gracia de discusión, si incluso la persona versada en la materia hubiera considerado la compactación por rodillos (lo cual no es factible), entonces, ¿lo hubiera hecho esperando alcanzar las múltiples ventajas derivadas de la granulación por

24/2/2014

vía seca? Es decir, ¿la persona medianamente versada en la materia esperaba superar problemas que aún no eran conocidos a la fecha de prioridad de la presente solicitud? Los problemas que son superados con la granulación en seco de la presente invención, se presentan debido a las propiedades particulares de la sal SB207266 HCl; es decir, tamaño de partícula pequeño, cohesividad, poca fluidez y alta solubilidad en agua o etanol (solventes en procesos de granulación húmeda), las cuales pueden conducir a la formación de "pelotas" y terrones en procesos a gran escala.

Por las razones mencionadas anteriormente, los procesos de las nuevas Reivindicaciones independientes 1 y 63, y las composiciones farmacéuticas preparadas por estos procesos son nuevas e inventivas *per se*, sobre el arte previo citado, bien sea, el compuesto revelado en D3 o el proceso descrito en D2, a pesar del contenido general de D1.

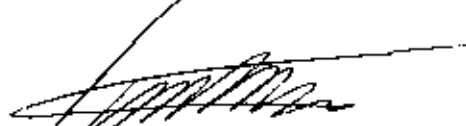
Adicionalmente, debo subrayar que aún cuando se empleen métodos convencionales para el desarrollo de nuevas invenciones, el hecho de alcanzar resultados sorprendentes e inesperados, debe ser suficiente para reconocer el nivel inventivo de la invención. Así que, aún cuando las técnicas de granulación por vía seca puedan ser conocidas, la persona versada en la materia no podía prever que al emplearlas en la formulación de SB207266 HCl a concentraciones superiores al 4% y en procesos a gran escala, se superaban problemas asociados con este ingrediente activo, que eran completamente desconocidos antes de la presentación de la solicitud prioritaria. Por lo tanto, el proceso y las composiciones de la presente invención son inventivos.

7. Me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador, a la cita No 1 de su concepto técnico (página 232), referente a la publicación "Hellman, Farmacotecnia Teórica y Práctica", de la que no se allegaron copias en el oficio publicado por la SIC. En aras de hacer válido y efectivo mi derecho fundamental al debido proceso y con el fin de poder controvertir los argumentos aducidos por el Examinador, solicito me sean allegadas copias de la mencionada referencia, para así conocer su contenido completo y en consecuencia, tener la posibilidad de brindar argumentos a favor de la patentabilidad de la presente invención a la luz de dicha publicación.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 769 han sido resueltas y por consiguiente solicito se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en particular novedad y nivel inventivo, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

245 203
A

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- Anexo 1: Artículo: S.M. Cooper et al, Gastroenterology, 1999, vol.116(4), página A598, abstract G2620, "A pharmacodynamic model of 5HT4 receptor activation in man: antagonism by the 5HT4 receptor antagonist SB-207266".
- Anexo 2: L.A. Houghton et al., Gut, 1997, vol.41 (suppl.3) page A26, abstract 17.09 "5HT4 antagonism in irritable bowel syndrome: effect of SB-207266-A on rectal sensitivity and small bowel transit"

246.
M
246

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 63,916
FECHA : AGOSTO 12 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISREK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81234064	11/08/2008	2,571,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SUM: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

247
H
247

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**(Examen de Fondo)**

1. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende N- [(1-n- butil- 4- piperdinil) metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

en donde la composición farmacéutica es una tableta, o la composición farmacéutica es o está contenida en una cápsula,

y en donde el SB207266 ó la sal del mismo está presente en la composición en al menos el 4% de peso por peso de la composición;

el proceso que comprende formar el 90% ó más de peso de SB 207266 ó la sal del mismo en gránulos mediante un proceso de granulación en seco,

en donde en el proceso, el 90% ó más por peso del SB207266 ó la sal del mismo se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes intragranulares) antes de su granulación en seco, en donde uno o más excipientes intragranulares comprenden un lubricante y/o un relleno (diluyente) ,

en donde el proceso de granulación comprende compactación por rodillo del SB 207266 o la sal del mismo,

en donde el compacto (escama, cinta) que sale de los rodillos es molido a un tamaño de partícula apropiado para utilizar en tabletas o cápsulas,

y en donde, después de la formación de los gránulos y la molienda a un tamaño apropiado, los gránulos luego son

uso
de
granulación
en seco

20

20

20

(i) opcionalmente mezclados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes extragranulares), y

(ii) comprimidos en tabletas o colocados en cápsulas.

2. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el proceso de granulación en seco es un proceso en el cual los gránulos se forman completamente en ausencia de un solvente de granulación aplicado de manera externa.

3. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el proceso aumenta el tamaño de partícula del SB 207266 o la sal del mismo comprimiendo juntas las partículas del fármaco, también con partículas de excipientes intragranulares, para formar gránulos más grandes.

4. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los rodillos tienen superficies circunferenciales exteriores texturizadas.

5. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 4, en donde las superficies circunferenciales externas texturizadas de los rodillos comprenden corrugaciones (picos y valles) generalmente alineadas en la dirección del eje de rodillo ("rodillos corrugados"), y en donde los rodillos corrugados son rodillos moleteados traslapados.

6. Un proceso como se reivindicó en la cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde durante la compactación por rodillo, un polvo de pre-granulación a ser compactado se alimenta en un sitio del rodillo mediante un tornillo alimentador giratorio el cual es adyacente y está dirigido hacia los rodillos, y en donde el sitio del

248
208

rodillo es un espacio entre un par de rodillos que giran en sentido contrario que tienen ejes longitudinales sustancialmente paralelos.

2249
2249

7. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 6, en donde los rodillos son sustancialmente horizontales y sustancialmente nivelados entre si y en donde el tornillo alimentador utilizado es un "tornillo alimentador vertical" colocado por encima y dirigido hacia los rodillos.

8. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 6 ó 7, en donde la velocidad del tornillo alimentador principal adyacente a los rodillos está entre 30 y 100 revoluciones por minuto (rpm) .

9. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 6, 7 o 8, en donde un tornillo alimentador preeliminar se utiliza para medir el producto (la mezcla de pre-granulación que contiene el SN 207266 o la sal del mismo) desde una tolva de entrada hacia un etapa de pre- compresión (pre- compactación) y en donde el tornillo alimentador principal adyacente a los rodillos está al final del tornillo alimentador preeliminar

10. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 9, en donde la velocidad del tornillo alimentador preliminar está entre 10 rpm y 40 rpm.

11. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 9 o 10, en donde la proporción de la velocidad del tornillo alimentador preliminar respecto a de la velocidad del tornillo alimentador principal está entre 1:5 y 1:1,5.

12. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la presión del rodillo está entre 8.000 y 16.500 libras por pulgada lineal (pli) (es decir entre 14.0 y 28.93 kN /cm).

13. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la velocidad del rodillo está entre 1.5 y 10 rpm.

14. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el SB- 207266 o la sal del mismo está presente en los gránulos (es decir, durante la granulación en seco) en al menos 22% de los gránulos (componentes intragranulares), y:

- la velocidad del tornillo alimentador preliminar, si tal alimentador está presente, es al menos 25 rpm; y/o
- la velocidad del tornillo alimentador principal es al menos 56 rpm; y/o
- la velocidad del rodillo está entre 1.5 y 4 rpm.

15. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la densidad de la cinta (es decir, la forma en la que sale la mezcla compactada por los rodillos) está entre 1.0 y 1.5 g/cc (g/ml).

16. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la molienda del compacto (escama, cinta) que sale de los rodillos a un tamaño de partícula apropiado para utilizar en tabletas o capsulas, utiliza un molino de desintegración con martillos y/o cuchillas.

255
250
240

281
286
18
29

17. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 16, en donde el molino es un molino de desintegración con "cuchillas delanteras".

18. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde, durante o después de la molienda, los gránulos son pasados a través de un tamiz con una luz de malla entre 0.110 pulgadas (2.80mm) y 0.032 pulgadas (0.81 mm) .

19. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la densidad compactada del granulado seco y los gránulos molidos está entre 0.8 y 1.2 g/ml.

20. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde después de la formación de los gránulos y la molienda a un tamaño de partícula apropiado, los gránulos luego (i) se mezclan con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes extragranulares) y (ii) se comprimen en tabletas o se colocan en cápsulas.

21. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el 90% ó más de peso del SB 207266 o la sal del mismo está presente en los gránulos obtenibles o preparados (formados) mediante el proceso de granulación en seco.

22. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el 50% ó más de peso o de volumen de los gránulos que incluye el SB 207266 o la sal del mismo tienen un tamaño de partícula mayor ó igual a 75 micras (micrómetros) .

23. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 22, en donde el 50% ó más de peso o de volumen de los gránulos que incluye el SB 207266 o la sal del mismo tienen un tamaño de partícula de mayor ó igual a 106 micras (micrómetros).

24. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 22, en donde el 50% o más de peso o de volumen de los gránulos que incluye el SB 207266 o la sal del mismo tienen un tamaño de partícula entre 75 y 1000 micras (micrómetros).

25. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el 90% o más de peso o de volumen de los gránulos que incluye el SB 207266 o la sal del mismo tienen un tamaño de partícula entre 10 y 1000 micras (micrómetros).

26. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el N- [(1- n-butil- 4- piperidinil) metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10- carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el clorhidrato de SB 207266.

27. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 26, en donde N- [(1- n-butil- 4- piperidinil) metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10- carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende la forma cristalina en forma de agujas del clorhidrato de SB 207266.

28. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 26 o 27, en donde el clorhidrato de SB 207266 tiene un espectro infrarrojo (IR) (aceite de nujol)

258
253
83

sustancialmente como se muestra en la Figura. 4; y/o tiene un espectro infrarrojo (IR) (aceite de nujol) con tres, cuatro, cinco o más de los siguientes picos: 1628, 1582, 1531, 1184, 748 cm^{-1} (con intervalo de confianza de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$).

29. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el 50% o más de peso o de volumen de las partículas del SB 207266 o la sal del mismo tienen un tamaño de partícula menor ó igual a 53 micras (micrómetros) antes de convertirse en gránulos.

30. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el SB 207266 o la sal del mismo está presente en la composición en al menos el 6% de peso por peso de la composición.

31. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el SB 207266 o la sal del mismo está presente en la composición en hasta el 70% de peso por peso de la composición.

32. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición incluye un lubricante.

33. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 32 en donde el lubricante está presente entre el 0.2 y 5 % de peso por peso de la composición.

34. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 32 o 33, en donde el lubricante está presente tanto de manera intragranular como extragranular.

254
289
18
254

35. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 32, 33 o 34, en donde el lubricante comprende estearato de calcio o estearato de magnesio.

36. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior en donde el uno o más excipientes comprenden un lubricante.

37. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 36, en donde el lubricante está presente entre el 0.2 y 5% de peso de los gránulos.

38. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 36 o 37, en donde el lubricante comprende estearato de calcio o estearato de magnesio.

39. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el uno o más excipientes intragranulares comprenden un relleno (diluyente) , es decir los gránulos que contienen el SB 207266 o la sal del mismo también contienen un relleno (diluyente) .

40. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 39, en donde el relleno comprende una sal de calcio o magnesio farmacéuticamente aceptable la cual es insoluble, prácticamente insoluble, muy ligeramente soluble o ligeramente soluble en agua y/o etanol,

y en donde la sal de calcio o magnesio es fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico (fosfato de hidrógeno de calcio) , carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de magnesio, o lactato de calcio.

255
260
X4
299

41. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 39, en donde el relleno comprende fosfato de calcio, es decir fosfato de calcio tribásico, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

42. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 39 o 41, en donde el relleno comprende fosfato de calcio dibásico (es decir, fosfato de dicalcio, fosfato de hidrógeno de calcio, CaHPO_4).

43. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 42, en donde el relleno comprende dihidrato de fosfato de hidrógeno ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

44. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 39 a 43, en donde el relleno es un relleno de calidad gruesa con un tamaño de partícula promedio entre 53-300 μm (micrómetros).

45. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 39 a 44, en donde el relleno comprende entre el 10 y 90% de peso de los gránulos.

46. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 39 a 45, en donde el relleno está presente entre el 15 y 85% de peso de la composición.

47. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 39 a 46, en donde la proporción de peso del relleno y la del SB- 207266 o la sal del mismo en los gránulos es de al menos 1:3.

256 261 20 296

48. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 39 a 46, en donde el relleno está al menos parcialmente presente de manera intragranular (es decir, está presente durante el proceso de granulación en seco) , y la proporción intragranular del relleno y la del SB- 207266 o la sal del mismo (es decir, la proporción durante granulación en seco) está entre 1:3 y 10:1.

49. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición incluye un excipiente el cual actúa como una ayuda de compresión.

50. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 49, en donde la ayuda de compresión comprende celulosa microcristalina.

51. Un proceso según la reivindicación 50, en donde la ayuda de compresión es celulosa microcristalina.

52. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 50 o 51, en donde la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula promedio de 25 a 150 μm (micrómetros) .

53. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 49, 50, 51, o 52, en donde la ayuda de compresión está presente en al menos el 10% de peso por peso de la composición.

252
252
252

54. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 49, 50, 51, 52 o 53, en donde la ayuda de compresión está presente en al menos el 10% de peso de los gránulos.

55. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 50, 51 o 52 en donde la ayuda de compresión está presente en el 10- 50% de peso por peso de la composición.

56. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 49 a 55, en donde la ayuda de compresión está presente dentro de los gránulos (es decir, de manera intragranular).

57. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 49 a 56, en donde la proporción de peso intragranular, es decir la proporción de peso durante el proceso de granulación en seco, del relleno y la de la ayuda de compresión es de 5:1 a 2:3.

58. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición no incluye un aglomerante.

59. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la composición incluye un desintegrante presente en el 1 a 10% de peso de la composición.

60. Un proceso como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde los gránulos (es decir, los componentes intragranulares) forman de 75% a 99% por peso de la composición.

258
283 JV
298

61. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 1 a 59, en donde los gránulos (es decir los componentes intragranulares) forman el 100% de peso de la composición (es decir, sin excipientes extragranulares) .

62. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 1 a 61, en donde los gránulos que contienen el SB 207266 o la sal de los mismos también contienen un relleno (diluyente) , en donde el relleno comprende fosfato de calcio dibásico (es decir fosfato de dicalcio, fosfato de hidrógeno de calcio, CaHPO_4) y/o fosfato de calcio [es decir, fosfato de calcio tribásico, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$],

y en donde el relleno comprende entre el 10 y 90% de peso de los gránulos, y la proporción del peso del relleno al SB- 207266 o la sal del mismo en los gránulos es al menos 1:3.

63. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende N- [(1-n-butyl- 4- piperidinil) metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (vehículos) ,

en donde la composición farmacéutica es una tableta, o la composición *farmacéutica es o está contenida en una cápsula,*

en donde el SB 207266 o la sal del mismo está presente en la composición en al menos el 4 % de peso de la composición,

el proceso comprende:

(a) disolver el SB 207266 o la sal del mismo en etanol o un solvente que contiene etanol para formar una solución,

259
284
23
25a

(b) cristalizar el SB 207266 o la sal del mismo a partir de la solución mediante la adición de un hidrocarburo C_5 - C_{10} y/o un solvente que contiene un hidrocarburo C_5 - C_{10} , y

(c) formar el 90% o más de peso del SB 207266 o la sal del mismo en gránulos mediante un proceso de granulación en seco;

en donde, en el paso (c) de proceso, el 90% o más de peso del SB 207266 o la sal del mismo se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes intragranulares) antes de la granulación en seco, en donde el uno o más excipientes intragranulares comprenden un lubricante y/o un relleno (diluyente),

en donde el proceso de granulación en seco comprende la compactación por rodillos del SB 207266 o la sal del mismo,

en donde el compacto (escama, cinta) que sale de los rodillos es molido a un tamaño de partícula apropiado para utilizarse en tabletas o cápsulas,

y en donde, después de la formación de los gránulos y la molienda a un tamaño de partícula apropiado, los gránulos luego se

(i) mezclan opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes extragranulares), y

(ii) se comprimen en tabletas o se colocan en cápsulas.

64. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 63, en donde el solvente que contiene etanol son alcoholes metilados industriales.

65. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 63 o 64, en donde el hidrocarburo C_5 - C_{10} es hexano y/o heptano.

260 260 260
260

66. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 73, 74 o 75, en donde el N- [(1- n-butil- 4- piperidinil) metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10- carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende el clorhidrato de SB 207266.

67. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 63, 64, 65, o 66, en donde el proceso de granulación en seco y/o los excipientes son tal como se describen en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 61.

68. Un proceso como se reivindicó en las reivindicaciones 63, 64, 65, 66 o 67, en donde los gránulos que contienen el SB 207266 o la sal del mismo también contienen un relleno (diluyente) , en donde el relleno comprende fosfato de calcio dibásico (es decir, fosfato de dicalcio, fosfato de hidrógeno de calcio, CaHPO_4) y/o fosfato de calcio [es decir, fosfato de calcio tribásico, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$],

y en donde el relleno comprende entre el 10 y 90% de peso de los gránulos, y la proporción del peso del relleno al SB- 207266 o la sal del mismo en los gránulos es al menos 1:3.

69. Una composición farmacéutica que comprende N- [(1- n-butil- 4- piperidinil) metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10- carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

en donde la composición farmacéutica es una tableta, o la composición farmacéutica es o está contenida en una cápsula,

261
29
266 261

en donde el SB 207266 o la sal del mismo está presente en la composición en al menos el 4% de peso de la composición,

en donde el 90% o más por peso del SB 207266 o la sal del mismo está presente en gránulos preparados mediante un proceso de granulación en seco que comprende compactación por rodillos del SB 207266 o la sal del mismo,

en donde los gránulos que contienen el SB 207266 o la sal del mismo también contienen un relleno (diluyente) el cual es fosfato de calcio dibásico (es decir, fosfato de dicalcio, fosfato de hidrógeno de calcio, CaHPO_4) y/o fosfato de calcio [es decir, fosfato de calcio tribásico, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$], en donde el relleno es un relleno de calidad gruesa con un tamaño de partícula promedio entre 53- 300 μm (micrómetros),

y en donde el relleno comprende entre 10 y 90% de peso de los gránulos, y la proporción del peso del relleno y la del SB- 207266 o la sal del mismo en los gránulos es al menos 1:3.

70. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 69, en donde el 50% o más de peso o de volumen de los gránulos incluyendo el SB 207266 o la sal del mismo tienen un tamaño de partícula mayor ó igual a 75 micras (micrómetros).

71. Una composición farmacéutica como se reivindicó en las reivindicaciones 69 o 70, en donde N- [(1- n-butil- 4- piperidinil) metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2-a]indol- 10- carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el clorhidrato de SB 207266.

72. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 71, en donde N- [(1- n-butil- 4- piperidinil) metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10- carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende una forma cristalina en forma de aguja del clorhidrato de SB 207266.

73. Una composición farmacéutica como se reivindicó en las reivindicaciones 69, 70, 71 o 72, en donde el SB 207266 o la sal del mismo está presente en la composición en al menos el 6% de peso por peso de la composición.

74. Una composición farmacéutica como se reivindicó en las reivindicaciones 69 a 73, en donde el relleno está presente entre el 15 y 85% de peso de la composición.

75. Una composición farmacéutica como se reivindicó en las reivindicaciones 69 a 74, en donde la composición incluye un lubricante presente tanto de manera intragranular como extragranular, y en donde el lubricante está presente entre el 0.2 y 5 % de peso por peso de la composición.

76. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 75, en donde el lubricante comprende estearato de calcio o estearato de magnesio.

77. Una composición farmacéutica como se reivindicó en las reivindicaciones 69 a 76, en donde la composición incluye un excipiente que actúa como una ayuda de compresión, en donde la ayuda de compresión es la celulosa microcristalina, en donde la ayuda de compresión está presente en al menos el 10% de peso por peso de la

262
262
262
262

17.07 Secondary hyperalgesia is induced by acid in the healthy human oesophagus

S. Sarkar, C.J. Woolf¹, Q. Aziz, D.O. Thompson. Dept of Medicine, Hays Hospital, Seaford; ¹Dept of Anatomy & Developmental Biology, University of London, UK

Background: Following injury to somatic tissue, sensitization occurs at the peripheral terminals of the primary afferent neurons producing hyperalgesia at the site of injury (primary) and in the spinal cord, where it results in hypersensitivity within adjacent non-injured tissue (secondary). Primary nociceptive hyperalgesia resulting from acid infusion in the lower neuromeres has been demonstrated, but secondary hyperalgesia has not.

Aims: To determine if acid can induce secondary hyperalgesia in the healthy human oesophagus.

Methods: 10 healthy volunteers, mean age 26.7 (9 male, 1 female), were studied on 2 different occasions at least 48 h apart. They received either a 30 min hydrochloric acid (0.15 M) or saline infusion (0.147 M) via a small catheter stimulated in the lower oesophagus. Varying electrical stimulation intensities (1–75 mA) at 0.2 Hz were delivered by a pair of stimulating ring electrodes mounted on a catheter, placed in the 2 mid-oesophagus. A pH probe was positioned at the level of the stimulating electrode in the mid-oesophagus. On each occasion sensory and pain threshold to electrical stimulation was measured before and then in 5 min intervals for 35 min post-infusion for the mid-oesophagus.

Results: 1) The pH in the mid-oesophagus did not change (pH 6.5 $\pm$ 1) for the duration of the study. 2) For the mid-oesophagus, at sensory threshold the intensity versus time regression slope for acid was -0.086 ± 0.038 compared to $+0.042 \pm 0.03$ for saline ($P = 0.022$), while for pain threshold it was -0.21 ± 0.07 and $+0.116 \pm 0.007$ for acid and saline respectively ($P = 0.01$). 3) There was a reduction in sensory and pain threshold in the mid-oesophagus with maximal effect at 25 min post infusion. The sensory threshold to acid fell by 3.8 ± 1.2 mA compared to saline which rose by 5.1 ± 1.9 mA ($P < 0.01$). At pain threshold, the reduction to acid was 8.2 ± 2.6 mA compared to a rise of 6.7 ± 2.7 mA to saline ($P < 0.01$).

Conclusions Hydrochloric acid in the lower oesophagus sensitizes the mid-oesophagus to electrical stimulation, hence creating an area of secondary hyperalgesia. Since there was no spread of acid to the mid-oesophagus, the changes in thresholds may be due to central sensitization. This may explain hyperalgesia seen in non-cardiac chest pain patients with minimal acid reflux.

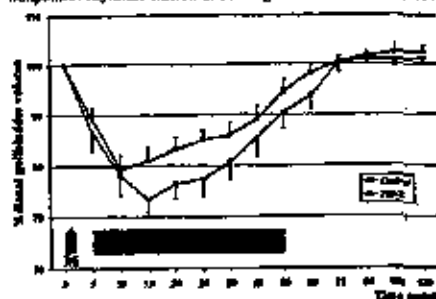
17.06 Effect of somatovisceral stimulation TENS on gastric and gallbladder emptying in humans

M. Buda, E. Sejka, K. Jandzisz: Dept. of Physiology, Faculty of Pharmacy, Silesian University School of Medicine, Katowice; Dept. of Physiology, JONIEH Sosnowiec, Poland

The aim of our study was the examination of the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on gastric (GB) and gallbladder enzyme (GBE) in humans after ingestion of an isocaloric liquid meal.

Methods: The healthy volunteers (3 F and 7 M, aged 29 $\pm$ 2.3 years) participated in the study. Every subject underwent in random order two examinations on separate days. After ingestion of the test meal (300 ml tap water) signs of active exposure to TENS (muscle impulses: 6 Hz, 1 mA width, intensity adjusted so that rhythmic flexion of the fingers was observed without producing pain) was applied to the wrist of a non-dominant hand. The DSE and CBB was measured ultrasonographically during 45 min of TENS exposure and then for another 45 min post-TENS period. The intensity of the perceived subjective discomfort during active/vibrotact TENS stimulation was assessed by means of a 10-score visual analogue scale. Data are means $\pm$ SE.

Results: The mean intensity of the TENS current necessary to evoke a nonpainful rhythmic flexion of the finger was 6.05 ± 0.72 mA. The mean



scores of the perceived discomfort amounted to 1.1 ± 0.1 and 5.3 ± 0.3 on the sham and active TENS day, respectively. TENS did not significantly affect the gastric full emptying time, $T_{1/2}$: 24.6 ± 2.9 min (sham TENS), vs 21.7 ± 3.0 min (active TENS). On the other hand, TENS increased the isometric medullar-induced gallbladder contraction - see the Figure 4 -. The mean sham gallbladder ejection fraction amounted to $24.7 \pm 2.1\%$ (sham TENS), vs $31.0 \pm 2.7\%$ (active TENS), $p < 0.05$.

Conclusions: Application of a noninvasive low-frequency TENS to the wrist was results in a significant facilitation of the QBE evoked by ingestion of an anabolic liquid meal, without affecting the CB.

17.09 5HT₄ antagonism in irritable bowel syndrome (IBS): Effect of SB-207266-A on rectal sensitivity and small bowel transit

J.A. Hampton, N.A. Jackson, P.J. Whorwell, S. Cooper^d. Depts of Medicine, University Hospital of South Manchester; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Harlow, UK

5HT₄ receptors are widely distributed throughout the gut suggesting a possible role in the control of gastrointestinal function. SS-207266-A, is a novel specific 5HT₄ antagonist, and it was the purpose of this study to assess its effect on rectal sensitivity and small bowel transit in patients with diarrhoea predominant IBS who had previously been shown to have rectal hyperexcitability. Fifteen IBS patients (aged 23-57 yrs, 6 female) participated in a double-blind, placebo controlled, repeat dose, two-part crossover study, where each patient received oral SS-207266-A 20 mg or placebo once daily for 10 days. There was a washout period of at least 14 days between periods. At the end of each treatment session (day 10) the patients underwent anorectal manometry with balloon distension and anorectal transit tests. Orocaecal transit was measured as the time from ingestion of a standard meal of mashed potato, sausages and beans (non-absorbable carbohydrate) to a rise in breath hydrogen of greater than 10 ppm sustained for 30 minutes. At the end of each period, patients were asked a single question relating to any changes in their IBS symptoms as compared with baseline.

Results:

	Fluoro	68-227296-A
Recent usability: (vol to discomfort (ml))	80 (60-125)	125 (60-150) ^a
Compliance (ml/min H ₂ O)	6.9 (3.5-12.5)	4.7 (3.5-11.1)
Operational time (hrs)	5.2 (3.3-6.5)	6.5 (4.8-7.8) ^b

(Riboflavin expressed as median OQR); ¹p = 0.027, ²p = 0.13.

11 of 15 patients reported an improvement in their IBS symptoms with SR-20766-A compared with 1 of 15 on placebo.

Conclusion: Although SB-207266-A tended to reduce rectal sensation, the only significant effect was to prolong proctocolic transit in this group of diarrhea predominant IBS patients. These results suggest that this drug is worthy of further evaluation in patients with IBS.

17.10 Autonomic nerve function in patients with irritable bowel syndrome assessed by spectral analysis of heart rate variability

P. Kärff, H. Nyhlin, U. Wihlund¹, M. Sjöberg, B.-O. Östolsson, P. Björk¹, Department of Internal Medicine; ¹Department of Clinical Physiology, Umeå University Hospital, S-901 85 Umeå, Sweden

Background: Autonomic dysfunction, both adrenergic and cholinergic, have been associated with the Irritable Bowel Syndrome (IBS). The accuracy of the methodology in use, however, has been limited by the need for active co-operation of patients, with consequent difficulties in standardisation.

Aims: The aim of this study was to investigate the function of the autonomic nervous system in patients with IBS using spectral analysis of the heart rate variability, an accurate method not depending on patient co-operation.

Methods: Eighteen patients with IBS were compared with 36 sex and age-matched controls. Spectral analysis of heart rate variability was performed to quantify sympathetic as well as parasympathetic nerve activity.

Results: The patients with EBS had significantly higher sympathetic activity than controls ($p = 0.005$). There was no significant ($p = 0.308$) increase in parasympathetic activity. There were no significant differences in heart rate nor in blood pressure between the patients and controls.

Conclusion: Spectral analysis of heart rate variability has been used to assess the function of the autonomic nervous system in patients with IBS. IBS patients have significantly increased sympathetic activity whereas parasympathetic activity do not differ from controls.

Sub-EGW One

17 **1** **Viscous**
the

G. Eustropio, M.
A.

The incubation in 10:1 D could affect to decrease UC. In order to evaluate changes after exposure to 10:1 D, the histological and chemical analysis of fecal peroxylipids were performed. The fecal peroxylipids (4 × 2 × 2 cm) in incubation and chemical (HPLC) and chemical analysis (HPLC) of fecal peroxylipids (BP 20) in P 20 are 3.0–4.0%.

	Mean
U.	17.3 ±
H.	17.5 ±

* $P < 0.05$ by *t*-test

conclusiveness:
significantly in-
creased sensitivity is in-
creased interest. When
evaluated in place

[1] [12] Days

T. J. PETER, Co-
Ed. *Journal of*

- Discovery is key to the development of a new compound, with a rational developer.
- This hypothesis is the potential
- A patient may certainly be in the treatment
- Involvement in experiments will likely decrease
- A sense of urgency
- Currently the focus, RC-1145
- Increased affinity
- In vivo Phase
- Timours this
- Use of 2.5 mg
- Camylen, and
- Probably be
- Progress of
- With further
- Introduction of
- Pharmacologic effects
- Experimental

| **a.01** Mac
mali

J. James Neale
*Clinical Center
*School of Med

transporting & unloading materials involves by & requires the occasionally an

afford the title compound as a colourless oil (51%). This was converted to its hydrochloride salt and crystallised from acetone mp 164-167°C.

¹H NMR (HCl salt) (d⁶DMSO)

5

δ: 10.35 (br.s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.07-7.20 (m, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.05 (d, 2H), 3.25-3.43 (m, 2H), 2.74-3.15 (m, 3H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.35-1.95 (m, 10H).

10

Example 3

N-[(1-ⁿButyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (E3)

15

Method 1:- A stirred solution of N-chlorosuccinimide (57 mg, 0.48 mmole) in chloroform (3 ml) was treated with a solution of N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidyl)methyl] indole-3-carboxamide, D1, (100 mg, 0.32 mmole) in chloroform (8 ml) and kept at room temperature for 2h, then treated with 3-bromo-1-propanol (0.03 ml, 0.32 mmole). After stirring for 16h, more 3-bromo-1-propanol (0.03 ml, 0.32 mmole) was added. The mixture was stirred at room temperature for a further 3h, then treated with excess 10% Na₂CO₃ solution and extracted with chloroform. The extract was dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to leave a yellow oil, which was dissolved in acetone (10 ml), treated with anhydrous potassium carbonate (130 mg, 0.96 mmole) and stirred at room temperature for 16h. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residue treated with 10% Na₂CO₃ solution (10 ml) and extracted with chloroform. The extract was dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to leave a yellow oil, which was chromatographed, initially on silica gel eluting with chloroform/methanol (19:1), then on basic alumina eluting with ethyl acetate. The colourless oil obtained crystallised from ether to afford the title compound (E3) as a white solid (20 mg, 17%) mp 110-113°C.

25

¹H NMR (CDCl₃)

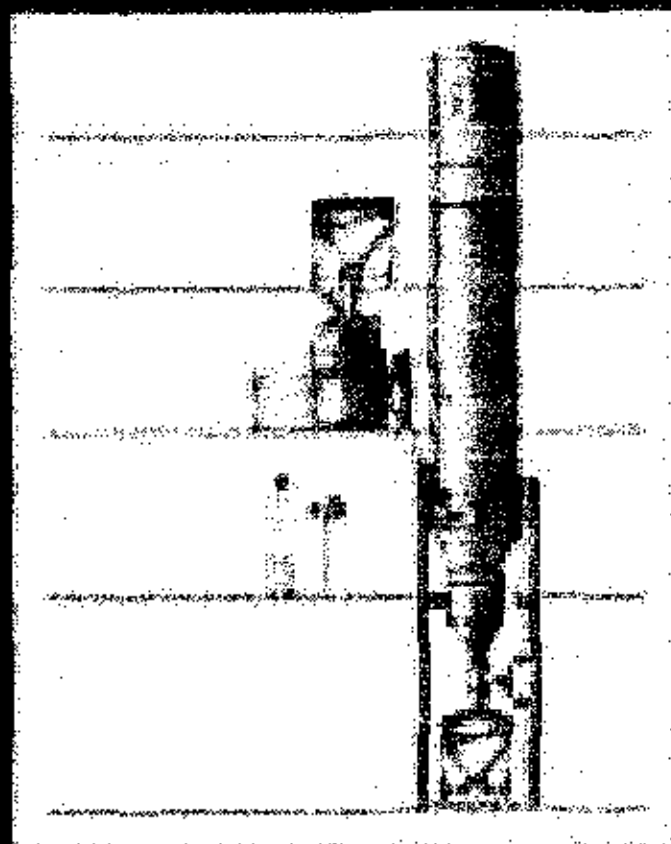
35

δ: 8.34 (d, 1H), 7.05-7.30 (m, 3H), 6.55 (t, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.25-2.45 (m, 4H), 1.90-2.25 (m, 2H), 1.20-1.85 (m, 9H), 0.92 (t, 3H).

2
26x

Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology

Second Edition



Edited by
Dirk M. Finkbeiner

233
268
268

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Handbook of pharmaceutical granulation technology / edited by Dilip M. Parikh.

p. cm. — (Drugs and the pharmaceutical sciences; 81)

Includes bibliographical references and index.

ISBN 0-8247-9882-1 (hardcover : alk. paper)

Neither this book nor any part may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, micro-filming, and recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

MARCEL DEKKER, INC.

270 Madison Avenue, New York, New York 10016

<http://www.dekker.com>

1. Drugs—Granulation—Handbooks, manuals, etc. I. Parikh, Dilip M. II. Series.

[DNLM: 1. Technology, Pharmaceutical. 2. Powders. W1 DR893B v. 81 1997 / QV 778 H236 1997]

RS199.G73H36 1997

615'.4—dc21

DNLM/DLC

for Library of Congress

97-11743

CIP

The publisher offers discounts on this book when ordered in bulk quantities. For more information, write to Special Sales/Professional Marketing at the address below.

This book is printed on acid-free paper.

Copyright © 1997 by MARCEL DEKKER, INC. All Rights Reserved.

Neither this book nor any part may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, micro-filming, and recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

MARCEL DEKKER, INC.

270 Madison Avenue, New York, New York 10016

<http://www.dekker.com>

224
289
269

< previous page

page_51

next page >

Page 51

For polymers, mechanical testing, such as creep testing of films formed, can provide information on the suitability of the polymer or the additives added for their film-forming function [21]. When polymers are used as a binder, adhesive properties in addition to polymer viscosity may be determined. *The adhesive property can be evaluated by the measurement of tack or stickiness.* This measurement involves determining the force required to detach two platens held together by the polymer solution. Other tests that may be carried out include measurements for surface activity, glass transition temperature, cloud point, and adhesion strength of dried polymer.

VI. Commonly Used Excipients in Granulation.

Excipients for granulation can be largely divided into two categories: bulking agents and functional additives. It is true that bulking agents or fillers also serve a function in that they form the core or structure of a dosage form. Nevertheless, bulking agents generally differ from the functional additives in that they are usually inert materials that are relatively inexpensive. Functional additives include binders, disintegrants, lubricants, colorants, and stabilizing agents. Besides the pharmacopeia, several recently published handbooks can provide a compilation of commonly used pharmaceutical excipients [22,23].

The choice of excipients depends on several factors; namely, the drug used, the process involved, the formulator, and the cost of excipient. Differences will be seen in the choice of excipients by innovator companies and generic companies, because they have different cost considerations. Some granulation processes, such as fluid bed granulation, would require tighter control of drug and excipient specifications, compared with wet granulation using a paddle mixer. In fluid bed, *besides the control of particle size distribution, the excipient's particle density should not be too greatly different from that of the drug.* Extrusion-spheronization would generally require microcrystalline cellulose.

A very common filler is lactose, although other sugars, dicalcium phosphate, starch, pregelatinized starch, and microcrystalline cellulose are also used. The starches and microcrystalline cellulose are also disintegrants in tablets. For tablets, other commonly used disintegrants include sodium starch glycolate, croscarmellose, crospovidone, and low-substituted hydroxypropylcellulose. Lubricants are usually not added until just before filling or tableting of the granules. The most commonly used lubricant is magnesium stearate. Other lubricants used include calcium stearate, stearic acid, wax, hydrogenated vegetable oil, talc, and starch. Much work has been done on lubricants, and it is well established that the physical characterization of the

< previous page

page_51

next page >

< previous page

page_52

next page >

Page 52

lubricant is very important to ensure consistency in functionality, especially when a change is made in the supplier [24].

Binders used in granulation consist of a wide variety of sugars and polymers natural, semisynthetic, and synthetic. Sugars used include sucrose, glucose, and sorbitol. Examples of natural polymers are acacia, alginic acid, sodium alginate, gelatin, and starch. There is an inherent variability in the natural polymers of different batches, and this sometimes gives rise to problems in production. It is essential to characterize binders for their viscous properties, at the least, to minimize potential processing problems. The semisynthetic binders include ethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, and hydroxypropylmethylcellulose. By comparison with the natural binders, variability between batches of the semisynthetic binders from the same supplier can be expected to be much less. For each polymer type, several viscosity grades are available. The two types of synthetic binders in use are polyvinylpyrrolidone and polyethylene glycol. Polyvinylpyrrolidone is widely used in both wet massing and fluid bed granulation. The main application of polyethylene glycol as a binder is in melt granulation.

Other excipients employed in pharmaceutical products include colorants, coating aids, stabilizers, pH modifiers, and release rate modifiers. They play very important roles and would require specific characterization tests. In making a product, the functional excipients to be added must be carefully selected to ensure that the final product is bioavailable and aesthetically pleasing. As all raw materials have to undergo a processing schedule for conversion of the materials to the finished product, it is likely that the processing can be very unpredictable if the raw materials have not been standardized.

VII. Compatibility of Drug and Excipient

In the formulation of any pharmaceutical product, it is imperative to ensure that the ingredients used are compatible with one another. Incompatibilities can occur between drug and excipient as well as between the excipients themselves. Incompatibilities may be manifested through many modes, such as acid-base interaction and complex formation, resulting in lower potency or stability and, eventually, poor therapeutic efficacy of the product. Therefore, it is essential to avoid incompatibilities, and this is achieved by carrying out studies to detect potential interactions between the components used in the formulation.

< previous page

page_52

next page >

271 291

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO

Radicación 04078329
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 111257
Folios 033

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/GB03/00217
Fecha de Presentación Internal. 22-01-2003.

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 le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 67 a 169 (como se radicó inicialmente)
Reivindicaciones: Folios: 170 a 185 (como se radicó inicialmente)
Folios: 247 a 268 Modificado.
Dibujos: Folios: 63 a 66 como se radicó inicialmente
Prioridad: Folio 1 (14-02-2002, GB0203528.5).
(14-02-2002, GB0203526.9).

Respuesta del solicitante Folios: 237 a 245 y 269 a 270.

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 247 a 268.

Objeto de la invención

Título de la solicitud: Composición farmacéutica que comprende N-((1-butil-4-piperidinil)metil)-3,4-dihidro-2H-(1,3)oxazino(3,2-A)indol-10-carboxamida o sal de la misma, y procedimiento para la misma que comprende granulación en seco.

272

272

*Durante el análisis el compuesto N-((1-butil-4- piperidinil)metil)-3,4-dihidro-2h-(1,3)oxazino(3,2-A)indol -10-carboxamida, corresponde al compuesto (SB207266).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica y la composición farmacéutica del compuesto SB 207266 :

Reivindicaciones 1- 62: Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende el compuesto SB 207266 o una sal de la misma . (Ver folios 247-248).

Reivindicaciones 63-68 : Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende el compuesto SB 207266 o una sal de la misma (Ver folios 263 a 264).

Reivindicaciones 69-77 : Una composición farmacéutica que comprende el compuesto SB 207266 o una sal de la misma (Ver folios 265 a 266).

En problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer un procedimiento para preparar una composición farmacéutica del compuesto SB207266 o una sal de la misma, con el fin de mejorar su tamaño de partícula (el cual es muy pequeño e irregular), reducir su cohesividad y aumentar sus propiedades de flujo y densidad global.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó, de acuerdo a la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K9/16;A61K9/20; A61K31/535.

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 dentro del procedimiento para preparar la composición farmacéutica del compuesto (SB207266) se esta caracterizando primero por las características de la composición (Ver folio 247 , líneas 8-11) , lo cual no es necesario ya que estas no son características inherentes del proceso y por lo tanto le resta claridad a la reclamación . Se le requiere al solicitante redactar de manera apropiada la reivindicación 1.

La reivindicación 2 no es clara ya que se reclama nuevamente el procedimiento reclamado en 1, sin aportar ninguna característica adicional, ya que es conocido por el experto en la materia que en la granulación en seco no se utiliza ningún solvente. Se sugiere eliminar esta reivindicación.

La reivindicación 69 no es clara porque se caracteriza el producto por el procedimiento de obtención (granulación en seco), lo cual no es una característica de la composición. Se le requiere al solicitante replantear la redacción de dicha reivindicación , definiendo claramente los elementos técnicos esenciales de la composición reclamada.

Se debe revisar en general el capítulo reivindicatorio nuevamente , en cuanto a que el procedimiento de elaboración de composición farmacéutica, ya que dicho procedimiento se está definiendo en algunos casos por las características de la composición a obtener o por las características del compuesto pero no por características del procedimiento como tal.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 14-02-2002 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	Remington Farmacia tomo 2, Editorial Panamericana capítulo 92.	Formas Farmacéuticas orales sólidas , comprimidos Métodos de Granulación páginas 2470 a 2487.	1987
D2	WO9807728	PROCESS FOR PREPARATION OF N-(1-n-BUTYL-4-PIPERIDYL) METHYL]-3, 4-DIHYDRO-2H-[1, 3] OXAZINO [3, 2-a] INDOLE-10-CARBOXAMIDE AND SALTS AND THE NOVEL ALKYL-3, 4-DIHYDRO-2H-[1, 3]-OXAZINO [3, 2-a] INDOLE-10-CARBOXYLATE INTERMEDIATE THEREOF	26-02-1998.
D3	WO9318036	PROCESS FOR PREPARATION OF N-(1-n-BUTYL-4-PIPERIDYL) METHYL]-3, 4-DIHYDRO-2H-[1, 3] OXAZINO [3, 2-a] INDOLE-10-CARBOXAMIDE AND SALTS AND THE NOVEL ALKYL-3, 4-DIHYDRO-2H-[1, 3]-OXAZINO [3, 2-a] INDOLE-10-CARBOXYLATE INTERMEDIATE THEREOF	16-09-1993
D4	Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology Second Edition Pages 51-52	3. Drug Substance and Excipient characterization. VI. Commonly used excipients in granulation .	1997

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 dice " un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende el compuesto SB 207266, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en donde la composición es una tableta o la composición farmacéutica es o está contenida en una cápsula y en donde el SB 207266 o la sal del mismo está presente en la composición en al menos el 4% de peso de la composición; el proceso que comprende formar el 90% o más de peso de SB207266 ó la sal del mismo en gránulos mediante un proceso de granulación seco en donde el proceso :

- Se mezcla el 90% o más por peso del SB207266 o sal del mismo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes intragranulares) antes de su granulación en seco, en donde uno o más excipientes comprenden un lubricante y/o relleno (diluyente).
- En donde el proceso de granulación comprende compactación por rodillo del SB207266 o sal del mismo.
- En donde el compacto (escama,cinta) que sale de los rodillos es molido a un tamaño de partícula apropiado para utilizar en tabletas o cápsulas en donde después de la formación de los gránulos y la molienda a un tamaño apropiado

los gránulos son: i) opcionalmente mezclados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes extragranulares) y ii) comprimidos en tabletas o colocados en cápsulas.

El estado de la técnica más cercano es D1 (Folios 220-221) que enseña un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas de compuestos activos por medio de la granulación en seco que consiste en :

- Mezclar el componente activo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (que comprenden un lubricante y/o diluyente) . (folio 220 líneas 12-14, columna izquierda).
- La mezcla (el polvo) se hace pasar por compactación por rodillos (folio 220, líneas 20-22, columna de la derecha) .
- El material compacto que sale de los rodillos se reduce a un tamaño de gránulos uniformes (Ver folio 220, columna de la derecha línea 24) en donde el polvo es mezclado con un lubricante y ii) se comprimen en tabletas o colocados en cápsulas (Ver folio 221, columna de la izquierda, líneas 1 y 2) .

La solicitud se diferencia de D1 en que el procedimiento de granulación en seco es aplicado específicamente para preparar gránulos el compuesto SB207266 o una sal del mismo el cual está presente en la composición en al menos el 4% de peso

El efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar un procedimiento de granulación en seco por compactación de rodillos para preparar una composición farmacéutica de la sal clorhidrato de SB207266 en una concentración de al menos al 4%.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de un proceso para preparar una composición farmacéutica del compuesto SB207266 en una concentración de al menos al 4% o una sal de la misma, por medio del procedimiento de granulación en seco por compactación de rodillos.

D3 (folios 224 a 227 y 266) enseña el compuesto (SB207266) ó una sal farmacéuticamente aceptable (HCl)(Folio 266, ejemplo 3, página 17 y composiciones farmacéuticas de este con excipientes farmacéuticamente aceptables las cuales pueden estar en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, (folio 225 , página 7, líneas 27-38) , las cuales contienen excipientes convencionales así como diluentes , lubricantes y otros (Folio 226, página 8, líneas 1-6) , las cuales se hacen por medios tradicionales y conocidos en el arte (Ver folio 226 página 8, línea 36) . Dichas composiciones presentan una cantidad de 0.05 a 1000 mg del ingrediente activo (Ver folio 227, página 9, líneas 28-29) .

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D1 y D3) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación el procedimiento de granulación en seco divulgado en D1 al compuesto (SB207266) o una sal farmacéuticamente del mismo divulgado en D3 (ajustándolo a la concentración apropiada ,ya que la variación de peso del activo es un parámetro modificable de acuerdo a la unidad de dosis empleada) y adicionalmente tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio para el estudio de los diferentes procedimientos para elaborar comprimidos entre ellos la compactación por rodillos y sus ventajas ⁽¹⁾, por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica establecer una secuencia o parámetros para granulación vía seca de

⁽¹⁾ Herman José , Farmacotécnica teórica y práctica. Tomo VI, Editorial Continental, Tercera impresión , México , Noviembre de 1982, capítulo 47 página 1692 a 1727.

los diversos ingredientes activos con agentes lubricantes, diluyentes o auxiliares de compresión en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el procedimiento de interés en donde los gránulos del compuesto (SB207266) o una sal del mismo, tengan un tamaño de partícula apropiado, cohesividad reducida, y con propiedades de flujo y densidad global aumentadas con el fin de obtener la composición farmacéutica de la sal clorhidrato de SB207266 en una concentración de al menos al 4%.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2-62, es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

La reivindicación 63 dice : Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende el compuesto (SB 207266) o una sal de la misma en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (vehículos) en donde la composición farmacéutica es una tableta o la composición farmacéutica es o está contenida en una cápsula en donde el SB207266 o la sal del mismo está presente en la composición en al menos el 4% de la composición ; el proceso comprende:

- a) Disolver el SB 207266 o la sal del mismo en etanol o un solvente que contiene etanol para formar una solución,
- b) Cristalizar el SB 207266 o la sal del mismo a partir de la solución mediante la adición de un hidrocarburo C5-C10 y/o un solvente que contiene un hidrocarburo C5-10.
- c) formar el 90% o más de peso de SB207266 ó la sal del mismo en gránulos mediante un proceso de granulación seco en donde:
 - Se mezcla el 90% o más por peso del SB207266 o sal del mismo se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes intragranulares) antes de su granulación en seco, en donde uno o más excipientes comprenden un lubricante y/o relleno (diluyente).
 - En donde el proceso de granulación comprende compactación por rodillo del SB207266 o sal del mismo.
 - En donde el compacto (escama, cinta) que sale de los rodillos es molido a un tamaño de partícula apropiado para utilizar en tabletas o cápsulas en donde después de la formación de los gránulos y la molienda a un tamaño apropiado los gránulos luego se :
 - i) mezclan opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes extragranulares)
 - ii) se comprimen en tabletas o colocados en cápsulas.

El estado de la técnica más cercano es D1 (Folios 220-221) que enseña un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas de compuestos activos por medio de la granulación en seco que consiste en :

- Mezclar el componente activo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (que comprenden un lubricante y/o diluyente) . (folio 220, líneas 12-14, columna izquierda).
- La mezcla (el polvo) se hace pasar por compactación por rodillos (folio 220, líneas 20-22, columna de la derecha).
- El material compacto que sale de los rodillos se reduce a un tamaño de gránulos uniformes (Ver folio 220, columna de la derecha línea 24) en

donde el polvo es mezclado con un lubricante y ii) se comprimen en tabletas o colocados en cápsulas (Ver folio 221, columna de la izquierda, líneas 1 y 2).

La solicitud se diferencia de D1 en que el procedimiento de granulación en seco es aplicado específicamente para preparar gránulos el compuesto SB207266 o una sal del mismo el cual está presente en la composición en al menos el 4% de peso

El efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar un procedimiento de granulación en seco por compactación de rodillos para preparar una composición farmacéutica de la sal clorhidrato de SB207266 en una concentración de al menos al 4%.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de preparar una composición farmacéutica del compuesto SB207266 en una concentración de al menos al 4% o una sal de la misma, por medio del procedimiento de granulación en seco por compactación de rodillos.

D2 (Folios 222-223,) que enseña un procedimiento para preparar la sal clorhidrato del compuesto SB207266 que consiste en :

- Disolver el compuesto SB207266 en alcohol (etanol).
- Cristalizar el SB 207266 por la adición de un hidrocarburo como hexano.(Ver folio 223, página 8, ejemplo ,método B).

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D2 y D1) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación el procedimiento de granulación en seco divulgado en D1 al compuesto SB207266 o una sal farmacéuticamente del mismo obtenido según el procedimiento divulgado en D2 (ajustándolo a la concentración apropiada) y adicionalmente tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio para el estudio de los diferentes procedimientos para elaborar comprimidos entre ellos la compactación por rodillos y sus ventajas ⁽¹⁾, por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica establecer una secuencia o parámetros para granulación vía seca de los diversos ingredientes activos con agentes lubricantes, diluyentes o auxiliares de compresión en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el procedimiento de interés en donde los gránulos del compuesto SB207266, tengan un tamaño de partícula apropiado, cohesividad reducida, y con propiedades de flujo y densidad global aumentadas con el fin de obtener la composición farmacéutica de la sal clorhidrato de SB207266 en una concentración de al menos al 4%.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 63 y sus dependientes 64-68, es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

La reivindicación 69 dice : Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (SB 207266) o sal de la misma en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en donde la composición es una tableta o la composición farmacéutica es o está contenida en una cápsula en donde (ver folio 265).

(1) Herman José , Farmacotécnia teórica y práctica. Tomo VI, Editorial Continental, Tercera impresión , México , Noviembre de 1982, capítulo 47 página 1692 a 1727.

De acuerdo a esta reivindicación se puede concluir que la composición reclamada comprende:

SB207266 o la sal del mismo está presente en la composición en al menos 4% de peso de la composición y

Un diluyente es cual es fosfato de calcio dibásico y/ o fosfato de calcio con un tamaño de partícula promedio entre 53-300 μm .

El estado de la técnica más cercano es D3 (folios 224 a 227 y 266) que enseña el compuesto (SB207266) ó una sal farmacéuticamente aceptable (HCl)(Folio 271, ejemplo 3, página 17 y composiciones farmacéuticas de este con excipientes farmacéuticamente aceptables las cuales pueden estar en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, (folio 225, página 7, líneas 27-38), las cuales contienen excipientes convencionales así como diluentes, lubricantes y otros (Folio 226, página 8, líneas 1-6), las cuales se hacen por medios tradicionales y conocidos en el arte (Ver folio 226 página 8, línea 36) .Dichas composiciones presentan una cantidad de 0.05 a 1000 mg del ingrediente activo (Ver folio 227, página 9, líneas 28-29) .

La diferencia con D3 es la cantidad del compuesto SB207266 (al menos del 4%) y en que se especifica el diluyente utilizado (fosfato de calcio dibásico y/ o fosfato de calcio con un tamaño de partícula promedio entre 53-300 μm).

El efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar un composición farmacéutica del compuesto SB07266 o una sal del mismo en forma de tableta o cápsula que tenga una concentración de al menos el 4% .

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de una composición farmacéutica del compuesto SB207266 o una sal del mismo en una concentración de al menos 4%.

D4 (folios 267 a 270) divulga que el fosfato di cálcico es un excipiente utilizado comúnmente como diluyente en la granulación de productos farmacéuticos .

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D3 y D4) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte ajustar la concentración del compuesto SB207266 o una sal del mismo una concentración de al menos 4% (de acuerdo a lo divulgado en D3 en donde se observa que la variación de peso el activo es un parámetro manipulable de acuerdo a la unidad de dosis empleada) y utilizar dentro de sus formulaciones otros diluentes de uso común en la preparación de formas farmacéuticas sólidas como es fosfato di cálcico (el cual es del conocimiento común ⁽²⁾ que es ampliamente utilizado por sus propiedades de compactación y de flujo y especialmente los que presentan un tamaño de partícula de 136 μm a 180 μm son empleados en granulación en compactación por rodillo) , con el fin de obtener la composición reclamada.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 69 y sus dependientes 70 a 77, es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

(2) Hand book of pharmaceutical excipients 2000 páginas 60-69

Respuesta a los argumentos del solicitante:

1. *"En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de radicar esta solicitud. Así entonces el capítulo reivindicatorio modificado contiene los siguientes cambios: (Ver folios 237 a 238). Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial."*
2. *"a) El examinador establece que las reivindicaciones 1-72 no se encuentran enteramente soportadas en la Descripción, por cuanto la materia reclamada está dirigida al uso de un compuesto (SB207266) para la manufactura de composiciones farmacéuticas.*
b) Difiero respetuosamente de la opinión del examinador, en tanto que el objeto de la invención no constituye de ninguna manera un uso , por el contrario el Capítulo Modificatorio Reivindicado se dirige específicamente a un proceso novedoso e inventivo para la formulación de composiciones que comprenden SB207266 o su sal farmacéuticamente aceptable, de tal forma que se alcanzan propiedades ventajosas tanto para el proceso como Descripción y a los ejemplos los cuales ilustran con gran detalle las técnicas.
3. *El examinador argumenta que la reivindicación 1 no es clara, porque los pasos del proceso de granulación por vía seca son excesivamente amplios e inconcisos, adicionalmente la expresión " formar la SB207266 completa o parte de la misma" no es clara.*
a) Con el fin de superar la objeción , la Reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que ahora se incluye características del proceso, donde queda claro que el 90% en peso de SB207266 o su sal , es mezclada con uno o más excipientes y posteriormente es granulado por vía seca empleando compactación por rodillos; el producto de comparación es luego molido para obtener un tamaño de partícula apropiado para compresión , que después es opcionalmente mezclado con excipientes adicionales (extragranulares) y sometido a compresión.

Se aceptan las modificaciones realizadas por el solicitante al capítulo reivindicatorio, ya que no amplían el objeto de la solicitud inicial ni tampoco están enfocadas a un uso . También se acepta que en la reivindicación 1 se establecen características del procedimiento. Sin embargo también dentro de dicha reivindicación se encuentran otras características que no son inherentes al proceso que le restan claridad de la reivindicación . Tal como se informo en el presente análisis de patentabilidad de los el capítulo reivindicatorio aún presenta problemas de claridad que deben ser superadas. En cuanto al proceso, se puede decir que es novedoso porque este está aplicado al compuesto SB207266 o su sal , sin embargo carece de nivel inventivo como se demostró anteriormente.

4. *a) El examinador anota que las reivindicaciones 25,26,33,52,80 no son claras, porque simplemente repiten la materia previamente reclamada, sin incluir características adicionales.*

- b) Considero superada la anterior objeción en tanto que las reivindicaciones 25, 26, 33, 52, 77, 78, 79 y 82 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Sin embargo cabe la pena mencionar que algunos de los elementos definidos en dichas reivindicaciones fueron incluidos en la nueva reivindicación 1, para facilitar así la identificación de la totalidad de las características de la invención.

Se le ratifica al solicitante que a pesar de que estas reivindicaciones han sido eliminadas y que estas modificaciones no modifican el objeto de la invención aún el capítulo reivindicatorio carece de claridad.

5. a) El examinador argumenta que las reivindicaciones 77-82 no son claras, puesto que intentan caracterizar las composiciones reclamadas por su proceso de manufactura.

- b) Debo aclarar al examinador que las composiciones de la presente invención (tabletas o cápsulas) comprenden características estructurales que son atribuidas directamente por el proceso de características novedosas a las composiciones reclamadas (nueva reivindicación 69 y dependientes), que complementan las atribuidas por los constituyentes definidos. (Ver folio 240).

En cuanto este punto se difiere del solicitante, ya que la composición obtenida por el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 68, no resulta más que ser una composición que comprende el compuesto SB207266 o su sal y excipientes entre ellos las sales de calcio como CaHPO_4 y/o $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ como agente diluyente. En este caso el producto obtenido no es inventivo a la luz de D3 y D4 y por lo tanto las reivindicaciones 69-77 no son patentables.

Adicionalmente se le aclara al solicitante que esta manera de reclamar "el producto por el proceso" es válida cuando el producto obtenido es difícil de procesar y en ese caso sus características inequívocamente no se pueden definir de otra manera, el cual no es el caso de la actual solicitud.

6. El examinador establece que los documentos Remington: The science and practice of pharmacy (D1), WO9807728 (D2) y WO93/18036 (D3), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

El examinador argumenta que la única cualquier persona versada en la materia con conocimientos de D1 hubiera usado técnicas de granulación por vía seca para preparar composiciones farmacéuticas de SB207266 HCl (Ver folio 240). Adicionalmente, el Examinador argumenta que D2 enseña la manufactura de la sal clorhidrato de SB207266, la cual es granulada para mejorar su tamaño de partícula y que de igual manera D3 revela composiciones farmacéuticas que contienen SB207266 y excipientes comunes.

- b) Contrario a la opinión del Examinador, las composiciones de la presente invención presentan altura inventiva, pues superan múltiples problemas que se presentan durante la granulación específica de SB207266 HCl, que constituyen una barrera técnica y que eran completamente desconocidos previamente a la fecha de prioridad de la presente solicitud así:

- i) La sal SB207266 HCl ha sido obtenida históricamente en forma de partículas extremadamente pequeño, particularmente en forma cristalina tipo aguja. Los intentos por aumentar el tamaño de

partícula de este principio activo, únicamente incrementaron la longitud de los cristales, pero no fue posible obtener una forma menos elongada con mayor fluidez; pues en general, el proceso de mezclado tiende a romper las agujas y a generar agujas de menor tamaño.

- ii) Adicionalmente la sal SB207266 tiene un tamaño de partícula muy pequeño, es muy cohesiva, tiene propiedades de fluidez muy pobres y baja densidad aparente....." A pharmacodynamic model of 5HTA receptor activation in man: antagonism by the 5HTA receptor antagonist SB-207266" (Anexo 1). L.A. Houghton et al , Gut, 1997, Vol 41 (suppl.3) page A26, abstract 17.09 "5HT4 antagonism in irritable bowel syndrome : effect of SB-207266-A on rectal sensitivity and small bowel transit" (Anexo 2) (Ver folios 241 y 242).
- iii) Los procesos a gran escala para el procedimiento de la sal SB-207266 HCl, en una cantidad de 14 Kg mediante granulación por vía húmeda, pueden conducir a una granulación no homogénea y/o aglomeración excesiva, puesto que el agua (solvente de granulación) conduce al encogimiento y a la formación de masas localizadas parcialmente.....como es el caso normal en procesos de granulación húmeda. (Ver folio 242).
- iv) En relación con el SB207266, estos problemas inesperados, generados durante la granulación por vía húmeda , se generan por una combinación de un tamaño de partícula muy pequeño y una solubilidad en agua muy elevada.
- v) Todos los anteriores problemas pueden ser superados mediante la formación de gránulos de SB207266 HCl con un tamaño de partícula empleando granulación por vía seca , que presentan mejores propiedades de flujo para ser empleados en tableteo. Un proceso de granulación por la vía seca evita : a) la solubilización del principio activo en el solvente de granulación y b) la formación de pelotas o terrones.
- vi) Sorprendentemente un proceso de granulación por vía seca parece conducir a una formulación más robusta y escalonable, que la que se consigue mediante granulación por vía húmeda, que adicionalmente puede proporcionar tiempos de desintegración menores del producto final.

Se le aclara al solicitante que estas "barreras técnicas ocultas" enunciadas no corresponden sino a un trabajo rutinario del experto en la materia (formulador) el cual, debe plantearse que para obtener un desempeño óptimo de los medicamentos debe poseer un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias activas e identificar los aspectos que pueden causar problemas previamente, antes de formularlas en los productos farmacéuticos. Este experto debe tener en cuenta estos conocimientos previos del compuesto para realizar la cuidadosa selección y control de la calidad de los diversos componentes empleados , mediante una elaboración apropiada acorde a procesos bien definidos y lo mas importante prestando la debida consideración a las múltiples variables que pueden influir en la composición y en su elaboración .

Por lo tanto estas barreras son planteamientos que el experto debe conocer antes de la elaboración de un medicamento .

Teniendo en cuenta que si el experto conoce con anterioridad (por estudios de rutina) que el compuesto SB207266 presenta los problemas anteriormente Expediente 2004 078329 . Segundo artículo 45.

planteados (cohesividad, tamaño de partícula pequeño y forma cristalina irregular, las cuales son propiedades inherentes y particulares al compuesto), este miraría como modificar y mejorar su manipulación en la formulación de formas posológicas sólidas que permitan administrar el compuesto SB SB207266 en concentraciones > al 4%.

Por lo tanto en este caso para formas farmacéuticas sólidas (por ejemplo tabletas) es del conocimiento general que para su preparación se utilizan los métodos de: granulación húmeda, granulación seca y compactación directa.

El experto en la materia teniendo en cuenta las características inherentes del compuesto SB207266 (tamaño de partícula pequeño, la forma irregular del cristal (agujas) y que tiene propiedades cohesivas):

Primero: No estaría motivado a utilizar la compresión directa ya que el compuesto debe tener buenas propiedades de flujo y baja cohesividad, tener un tamaño de partícula apropiado y uniforme, una forma regular del cristal para asegurar la fluidez y la uniformidad de contenido en la formulación, requisitos que no cumple el compuesto SB207266 aquí utilizado.

Segundo: No estaría motivado a utilizar la granulación húmeda ya que se debe tener en cuenta que los componentes sean insolubles en agua y no muy cohesivos, ya que al ser cohesivos como es el caso del compuesto SB207266 se formarían aglomerados o pelotas que son difíciles de romper.

Tercero: Por lo tanto el experto en la materia al observar las propiedades que son inherentes y poco ventajosas del compuesto SB207266, estaría motivado a utilizar el método de granulación en seco donde uno de los principales requisitos es que uno de los constituyentes debe tener propiedades cohesivas como es el caso del compuesto SB207266.

Adicionalmente teniendo en cuenta que ya en el estado de la técnica el compuesto puede ser administrado en rangos que van de 0.05 a 1000 mg por unidad de dosis (y que corresponde a la ventana terapéutica del compuesto SB207266), al observar en la descripción en los ejemplos divulgados (folios 146 a 164, ejemplos 11, 13, 14, 16 b), las cantidades del compuesto SB207266 se encuentran dentro del rango ya divulgado en D3.

Por lo tanto el experto en la materia con gran expectativa de éxito adecuaría la concentración del compuesto dentro de la composición obtenida por el método de granulación en seco reclamado.

vii) *El proceso de la invención comprende Valga anotar que el diluyente empleado y la necesidad de su utilización no fue ni mencionado o siquiera sugerido por D2 o D3. (Ver folio 243).*

Se le aclara al solicitante que los pasos del proceso de granulación en seco en compactación por rodillos reclamado son del conocimiento común para el experto en la materia. En cuanto al diluyente utilizado (CaHPO_4 y/o $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ a la luz del nuevo análisis de patentabilidad es un agente de relleno de uso común en los procesos de granulación para la obtención de formas farmacéuticas sólidas, del cual ya se conoce sus ventajas como buena fluidez lo que hace útil en los procesos de granulación por vía seca en compactación por rodillos ⁽²⁾

⁽²⁾ Hand book of pharmaceutical excipients 2000 páginas 60-69

- viii) *En relación con el procedimiento de la invención el Examinador opina que cualquier persona versada en la materia emplearía Por lo tanto el proceso y las composiciones de la presentación son inventivos. (Ver folios 243 y 244).*

Se le aclara al solicitante que los pasos del proceso enseñados en D1 corresponden al método de granulación por vía seca reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado conocido como Compactación de rodillos.

Por lo tanto se le ratifica que en este caso ni el objeto de la invención ni los resultados obtenidos se consideran inventivos por que ya se conoce que el método de granulación en seco en compactación por rodillos (de uso común en el ámbito farmacéutico) produce gránulos de sustancias activas (las cuales presentan desventajas como las reseñadas para el compuesto SB207266) con un tamaño de partícula apropiado, una densidad global más alta, cohesividad reducida, y por lo tanto con buenas propiedades de flujo.

7. *Me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador a la cita No 1 de su concepto técnico (página 232) referente a la publicación, tener la posibilidad de brindar argumentos a favor de la patentabilidad de la presente invención a la luz de dicha publicación. (Ver folio 244).*

Se le anexan al solicitante las copias del documento solicitado (Folios 284 a 303), dejando en claro que este fue citado como un documento del conocimiento común más no como una anterioridad.

8. *Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No 769 han sido resueltas y por consiguiente solicito se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en particular novedad y nivel inventivo, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho y se proceda con la concesión de la patente.*

Por lo tanto se le ratifica al solicitante con los expuestos anteriormente que el procedimiento y la composición reclamadas en la actual solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad en cuanto al nivel inventivo.

Conclusión:

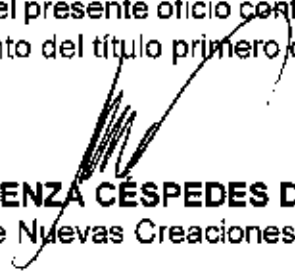
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Remington Farmacia tomo 2, Editorial Panamericana capítulo 92.	1-68	Nivel inventivo
D2	WO9807728	63-68	Nivel inventivo
D3	WO9318036	1-62, 69-77	Nivel inventivo
D4	Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology Second Edition Pages 51-52	69-77	Nivel inventivo

283

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 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 Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No.2715	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
------------------------------------	--

de polvo iniciales. Se justifica así el aditamento de adyuvantes de disgregación.

Quedan, de este modo, fijados los materiales y los pasos a dar para lograr un comprimido.

47.5. ASPECTOS FISICOS DE LA COMPRESION Y DE LAS OPERACIONES PREVIAS, COMPLEMENTARIAS Y CONEXAS

A. Aglomeración

Previo al estudio de las operaciones y los materiales necesarios para lograr los comprimidos, conviene hacer un tratamiento básico del fenómeno por el cual dos partículas, de materiales iguales o diferentes, pueden llegar a unirse para integrar una unidad estructural superior, con identidad morfológica propia (Fig. 47.1.).

El fenómeno es distinto del mezclado, ya analizado, en el cual hay simple aposición accidental de una partícula sobre otra, conservando ambas su individualidad. Es diferente también de la fusión en que, por calentamiento, ambas partículas pasan al estado líquido, produciéndose una interdifusión molecular en que las identidades desaparecen para dar una nueva; tal sucede por ejemplo, en la fabricación de aleaciones o en la preparación de algunos tipos de supositorios.

La unión de estas dos partículas en la situación postulada se puede realizar por diversos procedimientos; unos, físicos, no introducen terceros materiales en la unión; otros, fisicoquímicos, hacen uso de un adyuvante para lograr la consolidación.

Un examen detallado de los mecanismos moleculares que entran en juego en cada uno de estos casos nos alejaría de nuestro objetivo, aunque incidentalmente nos referiremos a algunos de ellos, especialmente a los métodos por presión; que por otra parte, los han estudiado con cierto detalle, Rumpf (4) Pietsch (5), Rolland (6), Ritschel (7), etc.



Fig. 47.1.

Así es, por vía de ejemplo, que en la aproximación simple pueden entrar en juego diversos tipos de fuerzas de atracción interparticular, como las de van der Waals, atracción electrostática, etc. En el sinterizado y la extrusión se provoca una difusión molecular limitada entre las superficies en contacto de las partículas, lo cual da la trabazón a la nueva unidad integrada. Cada método deberá hacer que actúen las fuerzas necesarias para que la unión de las dos entidades sólidas A y B, se haga con una fuerza superior a la de la gravitación, de modo tal que un ulterior movimiento mecánico no deshaga la nueva partícula formada.

Estos procedimientos de consolidación, aplicados a una masa de polvos nos rendirán un sistema en que todas las partículas se unen, dando un conjunto único, más o menos suelto o ligado. Como operación adicional debemos imponer un límite geométrico a la aglomeración lograda. Esta operación se denomina granulación.

B. Granulación

Su objeto específico es uniformar el tamaño de los aglomerados logrados por los procedimientos mencionados en el Cuadro 47.1. Esta uniformidad es capital. En efecto, los comprimidos se hacen en la matriz o recinto de una prensa-balancín de modo tal, que esa cámara de compresión recibe una determinada cantidad en volumen del polvo o del granulado para comprimir; como vere-

CUADRO 47.1. METODOS DE AGLOMERACION DE PARTICULAS SOLIDAS

1) Métodos físicos (vías secas)

- = contacto simple (aproximación)
- = calor: sinterizado (nodulación)
- = presión:
 - en molde: compresión
 - entre placas: laminación
 - forzado por orificio: extrusión

2) Métodos fisicoquímicos (vías húmedas)

- = por fuerzas interfasiales o de presión capilar:
 - aglutinación por agua o soluciones simples
- = por formación de bridas ligantes:
 - aglutinación por soluciones de macromoléculas

mos en 47.8. Normas y Ensayos), al compacto final se le exige una constancia de peso total y un contenido dado de fármaco, también en peso. Decimos: un comprimido debe pesar n gramos y contener x miligramos de fármaco. Volvemos a la antinomia que analizamos ya para las cápsulas: la máquina mide en volumen y nosotros exigimos constancia en peso. Para resolver la situación, la cámara de compresión o matriz, deberá recibir un material físicamente uniforme, en el cual un determinado peso ocupe siempre el mismo volumen. Ya analizamos en el Cap. 44, Polvos, este problema: se requiere que la densidad aparente sea siempre la misma. Lo logramos con tamaño de partícula uniforme y con un lecho de flujo libre, de modo que no se produzcan irregularidades en el relleno de esa cámara por variaciones en la porosidad o en la densidad aparente.

Se deja ver que la granulación previa de los polvos, buscando en lo posible, la formación de lecho de partículas isotrópicas que tengan cierta dureza, sin fuerzas de atracción entre sí, que rueden con facilidad las unas sobre las otras y pasen sin dificultad a través de orificios, es de gran importancia. Precisamente los métodos alternativos, llamados de compresión directa de polvos, tratan de conferir a los lechos esas propiedades.

C. Análisis de los Métodos de Aglomeración

Revisemos en primer lugar, desde un punto de vista teórico siempre, los métodos disponibles para lograr la aglomeración postulada en la Fig. 47.1.

a. Humectación

Un primer tipo de unión puede lograrse simplemente humedeciendo el polvo. El líquido de imbibición reúne, por tensión superficial, varias partículas entre sí; elimina, por reemplazo, la película de aire. Por ulterior secado se quita el líquido de humecta-

ción y las partículas quedarán unidas (Fig. 47.2.)

Craik y Miller han calculado la fuerza con que se unen dos partículas de polvo al ser humectadas:

$$F(\text{dinas}) = 2\pi r \left(\frac{2a}{300} \right)^{0.5} T$$

$$= 0.515 r T a^{0.5} \text{ dinas}$$

en donde r es el radio de las partículas; a el contenido porcentual de agua de las mismas (humedad), y T la tensión superficial del líquido humectante. Para que la fuerza de atracción F para dos partículas esféricas, humectadas ligeramente con agua, sea superior a la fuerza de la gravedad, es decir, para que las partículas queden unidas, para un valor de " a " de 0.1%, el radio debe ser menor de 500 μ .

Ocasionalmente, las partículas son de materiales solubles en el líquido de humectación. En tal caso, la película superficial de líquido *evaporada* una solución saturada que, al secar, será el cementante de las partículas.

La simple humectación, seguida de ulterior secado, tiene la ventaja de no introducir ningún material extraño en el sólido pulverulento que se desea granular. A veces, se acude a este expediente para poder manejar, ya granulados, materiales molestos al estado de polvo. La aglutinación por formación de tortas de filtración es otro ejemplo de este procedimiento.

b. Aglutinación Ligante

Otro procedimiento, vía húmeda también, para consolidar partículas de acuerdo al esquema de la Fig. 47.1, es el de emplear en vez de un líquido simple de humectación, una solución. Si se trata de una solución de compuesto de baja masa molar, el mecanismo de unión es parecido al descrito antes; se formará, en el secado, un puente entre las partículas; en este caso, de composición he-

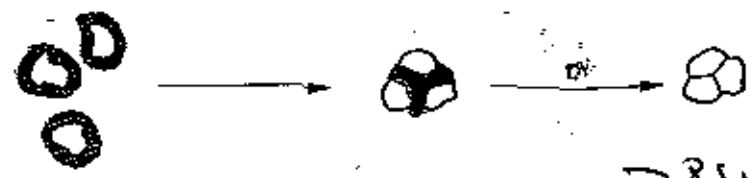


Fig. 47.2.



Fig. 47.3.

terogénea respecto al lecho de polvos (Fig. 47.3).

En cambio, si utilizamos una solución acuosa (o alcohólica) de una macromolécula coloidógena, capaz de formar monofilmes extensos de espesor cuasimonomolecular, con mafia y malaxado, podremos recubrir las nuevas unidades estructurales C de modo tal que, al secarse no sólo queden consolidadas por adhesión, como en el caso anterior de la humectación, sino por una cubierta firme que, por su carácter macromolecular y anisotrópico en alto grado, tendrá igualmente una cierta elasticidad. Se ha formado así una verdadera envoltura o celda que actúa como brida ligante de las partículas, produciendo una unión más firme que en los casos ante-

riores, y que, como veremos en la parte práctica de estas operaciones, es el procedimiento más utilizado para granular (Fig. 47.4).

c. Nodulación

Es posible lograr, por vía seca, una aglomeración entre A y B (Fig. 47.1), por la formación de un puente sólido autógeno. Es la operación de nodulación, corrientemente mencionada como granulación por fusión o fritado. Es en realidad un sinterizado: se hace un comienzo de fusión plástica en la superficie, o más exactamente, en los puntos de contacto. Para materiales de bajo punto de fusión se produce una difusión molecular superficial. Como el aporte térmico es breve,



Fig. 47.4.

al enfriarse, las partículas quedan unidas por un puente sólido del mismo material (consolidación autógena) (Fig. 47.5).

Como variante, a veces se usa el mismo procedimiento usando sustancias que tengan agua de cristalización coordinada, de modo que la semifusión libera parte de esa agua como solución sobresaturada; al enfriarse se formará igualmente el puente sólido. Es el caso clásico de los granulados con ácido cítrico.

d. Cohesión

Es posible, como en el caso de la Fig. 47.1, aplicando una fuerza externa al sistema, aproximar las partículas A y B lo suficiente para que aparezcan fuerzas de atracción van der Waals y quimiosorción, que provocarán la unión temporal de ambas partículas. Rumpf (4) ha calculado la fuerza con que quedarían unidas:

$$F = \frac{A d}{24 e^2}$$

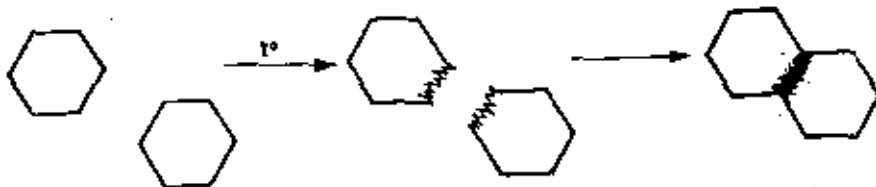


Fig. 47.5.

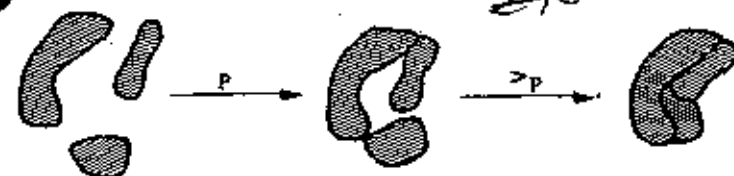


Fig. 47.6.

en donde A es una constante característica del material, d el diámetro de las partículas y e la distancia que media entre ambas. Para que F tenga un cierto valor de agregación permanente, "e" debe ser, en general, inferior a 100 Å, con lo que se desprende que la aproximación debe ser grande, y solamente se logra por presión enérgica. Como vimos en el Cuadro 47.1, es posible lograrlo por presión, laminado o bien extrusión. El fenómeno que se produce es mucho más complejo, ya que hay deformación de partículas, con difusión de parte de unas en otras (intrusión metamórfica); en el caso de la extrusión es bien claro (Fig. 47.6).

Como algo semejante sucede en la formación final del comprimido, esta intrusión plástica será analizada con cierto detalle más adelante (forjado del comprimido). Este procedimiento es el más común en la llamada granulación en seco.

D. Análisis de los Métodos de Granulación

Una vez que hemos logrado ligar una masa o lecho de polvos por cualquiera de los métodos cuya teoría acabamos de reseñar brevemente, de acuerdo a lo fundamentado, se impone fijar un límite controlado a esa consolidación del lecho. Es la operación de granulación. Podemos operar de diversas maneras. Aquí haremos igualmente, un análisis teórico del problema para comprender mejor luego las operaciones a nivel industrial.

Operando por humectación es posible, ya sea usando agua sola o bien soluciones aglutinantes, proceder a una nebulización (o "spray"), que, a la par que da forma y tamaño a las partículas aglomeradas, produce al mismo tiempo su desecación, fijando así las partículas originales del lecho. Este método es seguido especialmente para microgranular los excipientes para compresión directa y el tamaño de los gránulos logrados es pequeño (100-250 μ), como conviene al fin a que se destinará.

Fuera de este caso, en todos los otros, el límite es impuesto forzando la masa del lecho cohesionado a través de un orificio o malla. En el caso de aglomeración por vía húmeda, la fuerza de impulso será discreta, dado que la masa humectada tiene cierta plasticidad; en el caso de la vía seca, este forzado deberá producir en realidad una ruptura controlada (por el tamaño de malla) del lecho solidificado por fusión o por presión.

Según sea el equipo será el tipo de granulado obtenido. Veamos lo que puede suceder cuando forzamos una masa plástica, plástica, o frías a través de un orificio (Fig. 47.7). Si la presión es continua e isotática, se producirá un cilindro que eflorece o se abre a la salida, siendo la eflorescencia función del gradiente de presión, grado de humectación, tamaño y forma del orificio y naturaleza de los materiales. Si la presión es intermitente y un barretero secundario va cortando el cilindro emergente, se obtendrán partículas de aglomerado homeomórficas de

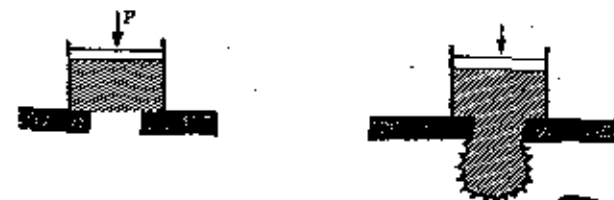


Fig. 47.7.

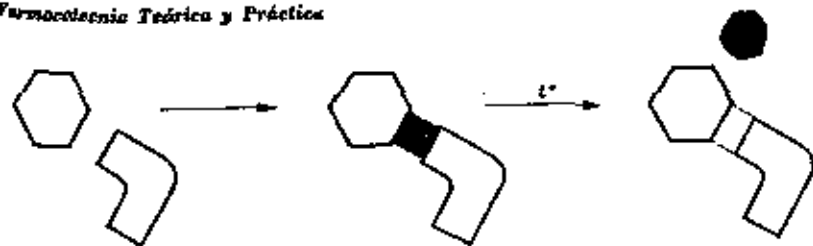


Fig. 47.3.

terogénea respecto al lecho de polvos (Fig. 47.3).

En cambio, si utilizamos una solución acuosa (o alcohólica) de una macromolécula colodógena, capaz de formar monofilmes extensos de espesor cuasimonomolecular, con maña y malaxado, podremos recubrir las nuevas unidades estructurales C de modo tal que, al secarse no sólo queden consolidadas por adhesión, como en el caso anterior de la humectación, sino por una cubierta firme que, por su carácter macromolecular y anisotrópico en alto grado, tendrá igualmente una cierta elasticidad. Se ha formado así una verdadera envoltura o celda que actúa como brida ligante de las partículas, produciendo una unión más firme que en los casos ante-

teriores, y que, como veremos en la parte práctica de estas operaciones, es el procedimiento más utilizado para granular (Fig. 47.4).

c. Nodulación

Es posible lograr, por vía seca, una aglomeración entre A y B (Fig. 47.1), por la formación de un puente sólido autógono. Es la operación de nodulación, corrientemente mencionada como granulación por fusión o fritado. Es en realidad un sinterizado: se hace un comienzo de fusión plástica en la superficie, o más exactamente, en los puntos de contacto. Para materiales de bajo punto de fusión se produce una difusión molecular superficial. Como el aporte térmico es breve,



Fig. 47.4.

al enfriarse, las partículas quedan unidas por un puente sólido del mismo material (consolidación autógona) (Fig. 47.5).

Como variante, a veces se usa el mismo procedimiento usando sustancias que tengan agua de cristalización coordinada, de modo que la semifusión libera parte de esa agua como solución sobresaturada: al enfriarse se formará igualmente el puente sólido. Es el caso clásico de los granulados con ácido cítrico.

d. Cohesión

Es posible, como en el caso de la Fig. 47.1, aplicando una fuerza externa al sistema, aproximar las partículas A y B lo suficiente para que aparezcan fuerzas de atracción van der Waals y quimisorción, que provocarán la unión temporal de ambas partículas. Rumpf (4) ha calculado la fuerza con que quedarían unidas:

$$F = \frac{A d}{24 e^2}$$

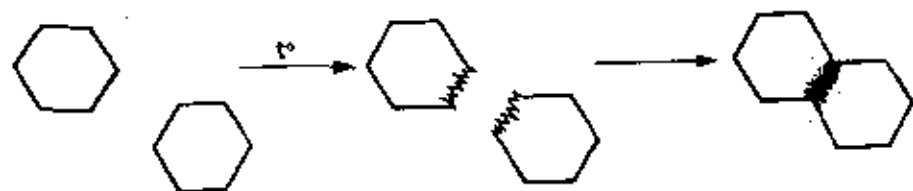


Fig. 47.5.

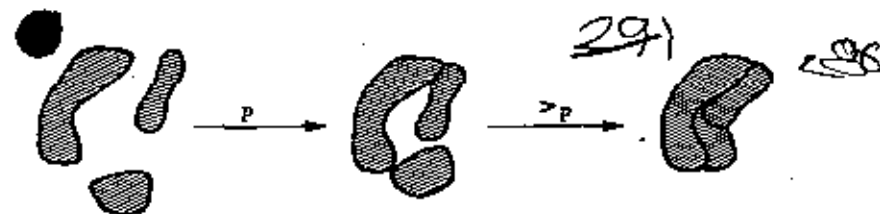


Fig. 47.6.

en donde A es una constante característica del material, d el diámetro de las partículas y e la distancia que media entre ambas. Para que F tenga un cierto valor de agregación permanente, "e" debe ser, en general, inferior a 100 Å, con lo que se desprende que la aproximación debe ser grande, y solamente se logra por presión energética. Como vimos en el Cuadro 47.1, es posible lograrlo por presión, laminado o bien extrusión. El fenómeno que se produce es mucho más complejo, ya que hay deformación de partículas, con difusión de parte de unas en otras (intrusión metamórfica); en el caso de la extrusión es bien claro (Fig. 47.6).

Como algo semejante sucede en la formación final del comprimido, esta intrusión plástica será analizada con cierto detalle más adelante (forjado del comprimido). Este procedimiento es el más común en la llamada granulación en seco.

D. Análisis de los Métodos de Granulación

Una vez que hemos logrado ligar una masa o lecho de polvos por cualquiera de los métodos cuya teoría acabamos de reseñar brevemente, de acuerdo a lo fundamentado, se impone fijar un límite controlado a esa consolidación del lecho. Es la operación de granulación. Podemos operar de diversas maneras. Aquí haremos igualmente, un análisis teórico del problema para comprender mejor luego las operaciones a nivel industrial.

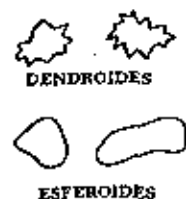
Operando por humectación es posible, ya sea usando agua sola o bien soluciones aglutinantes, proceder a una nebulización (o "spray"), que, a la par que da forma y tamaño a las partículas aglomeradas, produce al mismo tiempo su desecación, fijando así las partículas originales del lecho. Este método es seguido especialmente para microgranular los excipientes para compresión directa y el tamaño de los gránulos logrados es pequeño (100-250 μ), como conviene al fin a que se destinará.

Fuera de este caso, en todos los otros, el límite es impuesto forzando la masa del lecho cohesionado a través de un orificio o malla. En el caso de aglomeración por vía húmeda, la fuerza de impulso será discreta, dado que la masa humectada tiene cierta plasticidad; en el caso de la vía seca, este forzado deberá producir en realidad una ruptura controlada (por el tamaño de malla) del lecho solidificado por fusión o por presión.

Según sea el equipo será el tipo de granulado obtenido. Veamos lo que puede suceder cuando forzamos una masa plástica, plástica, o fracturable a través de un orificio (Fig. 47.7). Si la presión es continua e isostática, se producirá un cilindro que efloresce o se abre a la salida, siendo la eflorescencia función del gradiente de presión, grado de humectación, tamaño y forma del orificio y naturaleza de los materiales. Si la presión es intermitente y un barrido secundario va cortando el cilindro emergente, se obtendrán partículas de aglomerado homeomórficas de



Fig. 47.7.



FROTAMIENTO

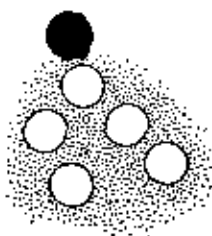


FIG. 47.8.

una esfera, variando desde la forma dendrítica para presiones intermitentes altas, hasta cuasiesféricas para presiones intermitentes muy bajas (sacudido) (Fig. 47.8).

Tanto dendríticas como cuasiesféricas, se pueden redondear por frotamiento en lecho fluidizado (véase Granulación en Lecho Fluidizado) o bien por frotamiento centrífugo (ma-neralizado).

En cualquiera de los procedimientos de granulación, la masa se halla expuesta a tres tipos de fuerzas a la salida del orificio: compresión, flexión y torsión. Los tres componentes no actúan igualmente y de ahí surge la primera gran diferencia entre los granulos obtenidos por los diferentes tipos de equipos.

Con la masa humectada podemos granular sacudiéndola energicamente sobre un tamiz

de acero inoxidable, de malla cuadrada: obtendremos un tipo de granulado en que la fuerza principal es la energía cinética de gravitación, es el llamado *granulado sacudido*. Podemos, como esquematizamos en la Fig. 47.7 forzar la masa a través de ese tamiz: es el llamado *granulado tamizado* o *vermiculado*, por alusión a la forma de gusano del extruido. Podemos igualmente forzar la masa a través de un disco de metal perforado con orificios circulares o elipsoides, este disco puede ser estático o lo que es más corriente giratorio, se tendrá otro tipo de granulado: *por disco perforado*. Finalmente si hemos aglomerado por cohesión física, la granulación deberá hacerse por molienda: *granulado molido* a grueso (Fig. 47.9).

Cada procedimiento rinde lechos de granulos con propiedades físicas diferentes. Pue-

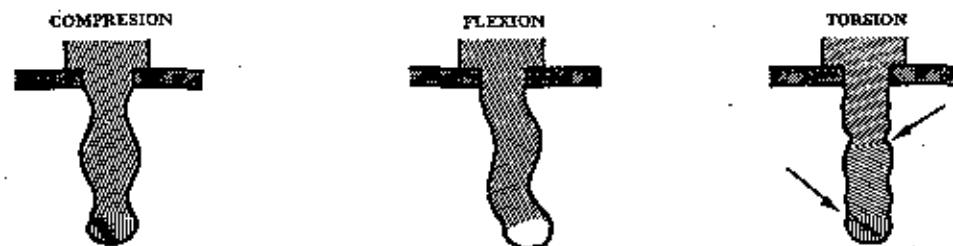


FIG. 47.8a.

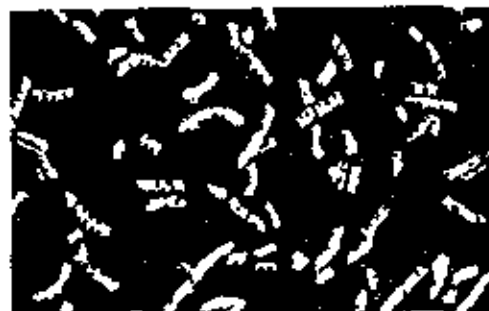


FIG. 47.9b. Granulado extruido por presión a través de un tamiz (8).



FIG. 47.9c. Silueta aumentada, de un gránulo extruido por presión a través de un tamiz, sobre papel milimétrico (8).



FIG. 47.9d. Granulado extruido por disco perforado (8).

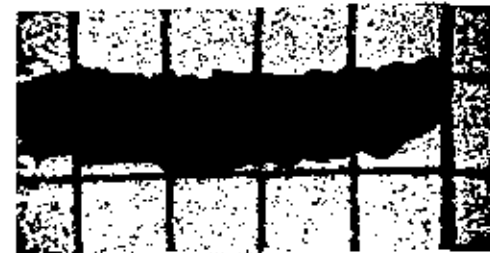


FIG. 47.9e. Silueta (como en 47.9c) del granulado extruido por disco perforado (8).

a raíz de la introducción de las modernas pólvoras sin humo, hacia 1880, que se cayó en la cuenta que los métodos de granular polvos, así como el tamaño y caracteres superficiales de los gránulos, eran capitales para decidir el comportamiento y la eficiencia del lecho final de gránulos.

E. Caracteres de los Granulados

Entre las propiedades que hay que tener en cuenta al examinar los gránulos y sus lechos, cabe destacar:

- = forma
- = tamaño
- = volumen aparente
- = porosidad
- = dureza
- = humectación
- = flujo
- = elasticidad-plasticidad

Comparando entre sí los gránulos secos obtenidos por los procedimientos citados, se observan diferencias notorias, algunas anali-

zadas en detalle por Münzel (8-11) y por Fonner (12).

a. Forma y Aspecto

Los gusanos extruidos por los métodos reseñados tienen sección más o menos circular, siendo así que las mallas de tamiz por las que se forzó la masa, son cuadradas. La protrusión que se engendra a la salida de esa



FIG. 47.9f. Granulado sacudido en tamiz (8).



FIG. 47.9g. Gránulo de granulado sacudido (8).



20x

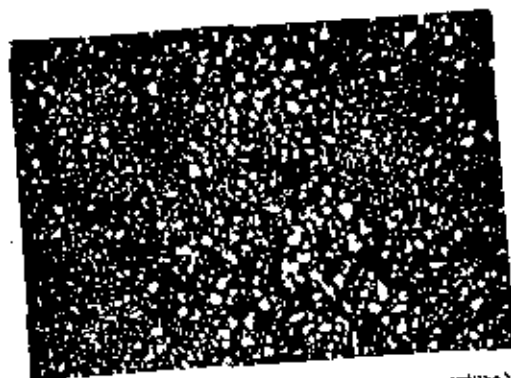


Fig. 47.9h. Granulado en seco (presión y ruptura) (8).

mallo —por el gran gradiente de presión— unida a las fuerzas ya mencionadas de compresión-distensión, flexión y torsión, contribuyen a dar tal sección.

La superficie de los gusanos y de los gránulos que se engendran en su fractura, difieren según el equipo y método utilizados. El granulado por forzado manual o mecánico exhibe una superficie muy dentada, con profundas hendiduras y valles, y con una gran porosidad. Es el tipo de gránulo de mayor volumen aparente y mayor porosidad. Es homogéneo desde el punto de vista del tamaño de las unidades que lo forman.

El granulado logrado por pasaje a presión por disco perforado o por granulador oscilante (ver más adelante), también rinde unidades vermiculadas, como el caso anterior, pero de superficie mucho menos dentada y poco tortuosa. Es más compacto, con agregación de partículas de polvo mayor, y con porosidad menor. En cuanto al tamaño de los

gránulos finales, es homogéneo (dentro de una distribución gaussiana razonable).

El granulado sacudido, al igual que los obtenidos por vibrado, por secado en lecho fluidizado o por efecto de aspersión (spray), tienen un formato esferoide —no son vermiculados— con una superficie homogénea, de escasas grietas y pocas sinuosidades. Son redondeados y en cuanto a tamaño, homogéneos, especialmente los de spray y lecho fluido.

Finalmente, el granulado "en seco" por presión, evidencia a un examen macroscópico lo que es de esperar de una molenda seca. El pasaje por malla o disco rinde un lecho irregular con partículas —gránulos— disímiles en cuanto a tamaño y forma. Los gránulos individuales son irregulares, en forma de témpano, con superficie uniforme y compacta. Se engendra en su obtención, una cantidad importante de polvo que, eventualmente, hay que reprocesar.

b. Volumen Aparente

Un granulado posee un volumen aparente que se representa por el espacio que ocupa su masa sólida más el volumen de los espacios vacíos: capilares, películas, etc., ocupados por aire, gases del aire o bien —lo cual es muy común en la granulación vía húmeda— por gas agua. Tanto el volumen aparente como el volumen real es posible determinarlo por los métodos reseñados en el Cap. 15. Obviamente, el empaque de los gránulos en un lecho influirá de modo adicional en el volumen aparente. Los granulados por forzado manual o mecánico son los de mayor volumen aparente, le siguen los pasados por disco, a éstos los molidos y fritos, que

son contrarios a los sacudidos, los de lecho fluido y spray, los de menor volumen aparente.

c. Porosidad

Es, en cierto modo, función del anterior. La porosidad no debe relacionarse sólo al gránulo en sí, sino también al lecho de gránulos, y para los fines de la compresión, al lecho granular empaçado en una tolva. Un estudio más detallado de la porosidad se ha realizado ya en ocasión del análisis de los espacios vacíos de los polvos, así como también en el Cap. 15.

La porosidad del lecho granular dependerá de la distribución de tamaño y de la forma de las unidades que lo componen, de la rugosidad de sus superficies y del método de empaque del lecho en la tolva.

A los efectos de la alimentación de una cámara de compresión, no se puede ni se debe eliminar totalmente la porosidad, ya que de ella depende —en cierta medida— el flujo del lecho. Una forma acinada conduce a un lecho rígido y no fluente, y una forma excesivamente porosa nos conduce a una rápida pérdida de carga gravitacional y por ende, a una mala alimentación en la cámara de compresión o matriz. Este es un problema relativo en las máquinas excéntricas, en que la tolva tiene movimiento continuo, pero es importante en las rotativas en que por lo regular no lo hay.

La presencia de partículas gruesas y finas produce lechos de menor porosidad que los que se obtienen con gránulos totalmente uniformes, ya que las partículas finas tienden a llenar los intersticios que hay entre las grandes. Como veremos en la formulación de un comprimido, aparte de los gránulos, los lubricantes y los desintegrantes son los segundos componentes que —en polvo— alternan con los gránulos en la compresión final.

En los procedimientos de compresión directa se intenta elaborar lechos de microgránulos uniformes, que rindan así un material de porosidad constante y controlada.

d. Flujo

Como ya vimos para el caso de los polvos (Cap. 45) y sistemas de estructura semejante, tales lechos tienen como característica crítica en su comportamiento, una resistencia a movilizarse, toda vez que el sistema es sometido a una fuerza externa. Tal resis-

tencia se acusa tanto en la totalidad del lecho como a los desplazamientos individuales de las partículas entre sí. La fricción interna del conjunto, así como su estructura, influye así para perturbar el flujo libre que exigimos a los granulados en la elaboración de comprimidos. Como postulamos ya, la esencia del arte de comprimir es que un volumen dado tenga siempre el mismo peso; pero resulta que la oportunidad para cumplir con ello, es decir, el instante en que el hueco de la matriz recibe de una tolva una carga de granulado es muy corta en las máquinas corrientes medible en décimas de segundo y en las modernas ultrarrápidas en fracciones aún menores.

Queda así justificado el requisito que los granulados tengan un bajo efecto talud, mensurable mediante el ya estudiado ángulo de reposo. Esta medida técnica, factible por procedimientos diversos (13-19) da una idea del comportamiento práctico. Su valor depende del comportamiento de las partículas o gránulos menos estables, y no guarda relación directa con la fricción interna del lecho.

Nos queda ahora por analizar lo que puede hacerse para lograr un flujo uniforme y eficiente. Una columna de granulado ubicada en una tolva que posee un orificio en su parte inferior, debe fluir. ¿Qué medidas aplicamos? Podemos mover energéticamente o hacer vibrar la tolva: lisamos así los agregados momentáneos y "licuamos" el lecho. Podemos auxiliarnos de un tornillo Arquímedes dentro de la tolva que fuerce el lecho hacia abajo. Podemos aplicar ultrasonido; cavitamos el lecho y le damos energía cinética adicional para que calga. Todas éstas son soluciones mecánicas que algunas veces se ven en los equipos.

Pero, como ya señalamos, el granulado a comprimirse está "acondicionado" por el agregado de desintegrantes, polvo engendrado en la circulación de los gránulos, etc., de modo que tales soluciones mecánicas —a veces buenas— eventualmente pueden provocar una disgregación de partículas, de modo que los polvos fugarán hacia abajo por los huecos dejados entre los gránulos; resultado: alimentación de matriz no homogénea, composición de los comprimidos incorrecta.

Las soluciones alternativas disponibles por ahora son: en primer término "lubricar" los gránulos, añadiendo sustancias en polvo que se adhieran a ellos y favorezcan su deslizamiento. Estos desintegrantes se estudiarán más adelante en su estructura y función.



Fig. 47.9i. Gránulo de granulado en seco (8).

Otra solución es producir un gránulo esférico, de baja rugosidad y tamaño uniforme. En un reloj de arena, el lecho fluye como si fuera un líquido a través de un orificio muy pequeño; a ese modelo tenemos que acercarnos. Según el fin a que tiende el granulado —secado en lecho fluido y las composiciones— para compresión directa, lograda en el secado por aspersión.

e. Humectación y Disgregación

Por último, los gránulos deberán disgregarse en los fluidos acuosos del organismo (saliva, jugos gástrico e intestinal, etc.), poniendo en libertad las partículas de polvo que los constituyen, entre las que se encuentran las de fármaco.

El tiempo (o velocidad) de disgregación depende mucho de su composición química, pero también influyen otros factores:

- humectación y solubilidad de los componentes
- tamaño de los gránulos
- porosidad

En los comprimidos, los gránulos tienen ya muy escasa porosidad, por lo cual este factor incide sólo en los granulados dispersados tales como (sacarosos granulados, granulados efervescentes, etc.). Lo que decide en última instancia la dispersión acuosa de los gránulos es su tamaño y su conducta frente al agua. En ese sentido, las sustancias integrantes de un gránulo pueden clasificarse en dos tipos:

- hidrófilas
- aerófilas

Las aerófilas, debido a su polaridad, por lo común son hidrorrepelentes o bien muy poco solubles en agua, pero lo que las distingue y da el nombre, es la propiedad que tienen de rodearse de una película tenaz de aire o gases del mismo, que impide que lleguen hasta la partícula los solventes o líquidos de imbibición en que se intenta que se disgregue. La situación no se plantea en el comprimido terminado, al cual —como veremos— se le añaden desintegrantes; pero el gránulo en que se resuelve ese comprimido carece de mecanismo convencional para resolverse en partículas. Una medida indirecta de la humectación y solubilidad de los gránulos la da el ensayo de disolución de comprimidos (véase el título 47.8. Normas y Ensayos) que

realizan algunas farmacopeas. Es complementario del de desintegración.

Las sustancias aerófilas (no son necesariamente lipófilas, de ahí su nombre poco convencional) no humectan fácilmente, como señalamos, y a esa categoría pertenecen materiales tales como la fenacetina, carbón, sulfonamidas, sales de calcio, hidróxido de aluminio, talco, estearatos alcalinotérreos, etc.

La aerofilia es válida incluso para el mecanismo inverso y es de interés examinar esto: son más dificultosos de granular por vía húmeda, se mojan mal, y no sólo eso, una vez que hayamos logrado reemplazar la película de aire que rodea esos polvos por una película de agua, ésta también será retenida fuertemente, y en general, las sustancias aerófilas una vez granuladas por vía húmeda necesitan mayor temperatura y mayor tiempo para secarse.

Para que se pueda granular con facilidad y para evitar las ulteriores dificultades de disgregación de gránulo, ante la presencia de materiales aerófilos se podrá echar mano de diversos recursos. Se puede mezclar con una sustancia diluyente que sea hidrófila, como son el almidón, lactosa, etc., con lo cual se revierte la polaridad del gránulo, éste es un procedimiento casi de rutina en la formulación de un comprimido. Otro expediente es el de añadir un agente humectante en pequeñas cantidades (taurilsulfonatos, polisorbatos, etc.). Más recientemente se ha acudido a la formación de aductos del fármaco aerófilo (con urea, coprecipitados con PVP, etc.). En ocasiones, se emplea para granular pequeñas cantidades de un solvente orgánico cuyos vapores, desplazando la película de aire, permiten una mejor humectación; muy favorecida es la clásica solución aglutinante de gelatina alcohólica (ver más adelante).

Las sustancias hidrófilas se disuelven fácilmente en agua o la captan en celda con rapidez, y a esa categoría pertenecen por ejemplo la urea, lactosa, sacarosa, manitol, sales de compuestos orgánicos muy solubles, y materiales de gran hidrofilia, aunque no hidrosolubles (coloides hidrófilos) tales como almidones, derivados de almidones, agar, carboxicelulosas, etc.

Con las sustancias hidrófilas, las precauciones son inversas a las de los casos anteriores. Si bien son fáciles de trabajar por vía húmeda para proceder a su granulación, es corriente que el principiante añada agua

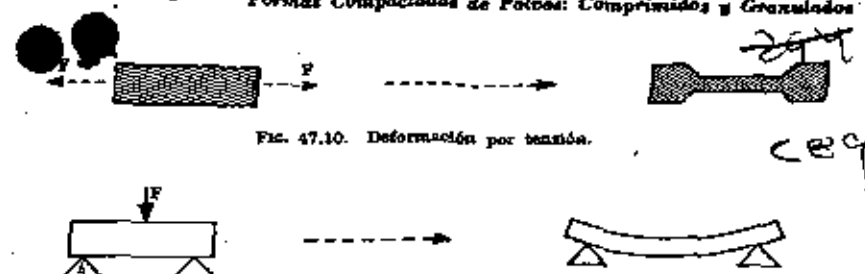


FIG. 47.10. Deformación por tensión.

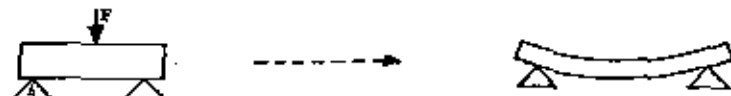


FIG. 47.11. Deformación por flexión.

en demasía. Igualmente, los gránulos secan con mucha mayor rapidez que los aerófilos.

No escapa al lector avisado que la formulación del granulado desde el punto de vista de conferirle una buena hidrofilia, es crítico en favorecer la biodisponibilidad de los fármacos administrados en la forma posológica de comprimidos.

f. Elasticidad y Plasticidad

En la obtención de comprimidos, el destino final de polvos, microgránulos y gránulos es el de consolidarse para producir, por presión, el compacto final. Tal consolidación presupone que las unidades estructurales que se comprimen son capaces de deformarse por acción de la fuerza mecánica, sin perder su individualidad, (o sea sin pulverizarse), y estableciendo nuevas relaciones geométricas y físicas entre sí. De ahí que las cualidades reológicas de elasticidad-plasticidad de los gránulos sean de importancia para lograr tales objetivos.

Para completar lo visto en capítulos anteriores traemos a colación algunos aspectos reológicos básicos que tienen relevancia para nuestro objetivo (véase 8-11, 20-28).

Decimos que un sólido (partícula de polvo, gránulo, comprimido) se deforma, cuando sufre variación de sus dimensiones y forma.

En casos muy generales (porosidad notable) puede, con el tiempo, haber variación también en el volumen.

Tal deformación puede producirse, sea por variación en la temperatura o bien, por fuerzas exteriores que actúan sobre el sólido. Por lo general, en la teoría de la compresión consideramos sólo estas últimas, aunque no debe omitirse, en los razonamientos rigurosos, el efecto térmico.

Consideremos una partícula sólida y una fuerza exterior. Las deformaciones "elementales" que se pueden producir son varias: por tracción del sólido en una dirección y en sentidos opuestos tendremos una deformación por tensión (o elongación) (Fig. 47.10.).

Si se considera siempre una partícula sólida anisotrópica sustentada mecánicamente en sus dos extremos, apliquemos una tensión perpendicular a su eje mayor, lograremos una deformación por flexión.

Si se aplica una fuerza también perpendicular a su eje mayor, pero tangencial, se producirá una deformación por corte o cizalla (Fig. 47.12.).

La aplicación de un par tangencial de sentido opuesto engendra una deformación por torsión (Fig. 47.13.).

Finalmente, procediendo en direcciones opuestas a las aplicadas para el primer caso de

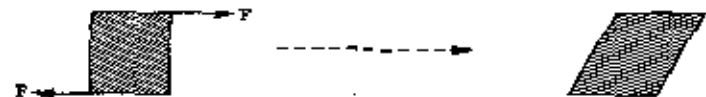


FIG. 47.12. Deformación por corte.

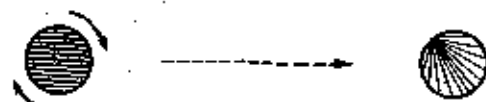


FIG. 47.13. Deformación por torsión.

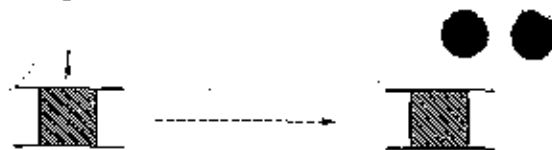


Fig. 47.14. Deformación por compresión.

deformación por tensión, tendremos la deformación por compresión, que es la que más nos interesa, aunque debe enfatizarse que en la génesis de un comprimido, como veremos, todos estos tipos de deformaciones son de esperar que se produzcan por sus partículas sólidas integrantes (Fig. 47.14).

Para los materiales que entran en la elaboración de los comprimidos, podemos observar un comportamiento de deformación que es función de la fuerza aplicada. En la gráfica de la Fig. 47.15, se puede seguir mejor la relación existente entre la tensión aplicada y la deformación, ésta última medida por la variación geométrica producida.

Si se parte del punto A, al aplicar la fuerza se observa un incremento de la deformación que es directamente proporcional a ella (recta AB). Si cesa de actuar la fuerza, el sólido recupera la forma que tenía en A (deformación = 0). Este tipo de comportamiento se denomina elasticidad y la deformación a lo largo de AB se dice que es elástica: cesa la fuerza se recupera la forma. La expresión algebraica de esta relación simple, se conoce en reología como ley de Hooke (20). Pero si la tensión o fuerza sigue actuando, el comportamiento del sólido toma otro aspecto. Comenzando en B es posible ver que, al cesar la fuerza, no se recupera totalmente la forma. A partir de C discretos incrementos de la fuerza producen deformaciones mayores, al suprimir T no se recupera la forma original, la deformación es permanente. El comportamiento del sólido, iniciado en B, y que ya

es completo en C, se denomina plasticidad, y la deformación plástica representa la supresión de las fuerzas intermoleculares en el sólido primitivo, para crear otras relaciones nuevas en otro punto del sólido; tal cambio de locus de acción de esas fuerzas produce una nueva forma inestable. Si continuamos la presión, en el punto D, el sólido ya no es capaz de absorber la energía con deformación —sea plástica o elástica— y la única manera de absorberla es creando energía de superficie. En otros términos, al llegar a D se produce la ruptura del sólido, y en el caso de los gránulos sometidos a compresión, ello significa la pulverización de los mismos. Entre B y C el comportamiento es mixto; en las proximidades de B hay aún mucha elasticidad y poca plasticidad, en tanto que lo inverso sucede en las vecindades de C. El punto B es la llamada tensión inicial de fluencia, y C el punto de tensión final de fluencia; a partir de él, el comportamiento del sólido es plástico, no hay recuperación formal.

De las consideraciones anteriores se intuye que el fenómeno es más complejo de lo que aparenta. Un factor que no tuvimos en cuenta entrará ahora en juego: el tiempo. Las recuperaciones de forma, yendo de B hacia A no son instantáneas, la línea curva punteada que en la Fig. 47.15 muestra el camino común para muchos materiales elásticos cuando cesa la fuerza deformante, estudiando T y D en función del tiempo. El que la recuperación elástica no sea instantánea constituye el fenómeno de histéresis elástica.

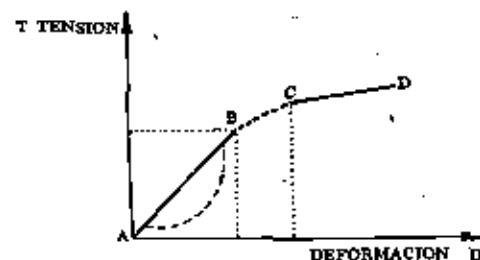


Fig. 47.15. Relación tensión-deformación.

Como veremos luego, y como ha recalado Hiestand (29) muchos de los problemas de la compresión se ubican en esta área (véase más adelante).

Los gránulos sometidos a compresión sufren los distintos géneros de deformación analizadas (tensión, flexión, corte, torsión y compresión) en una modalidad elástico-plástica. El problema radica en que cada tipo de deformación tiene un valor propio de tensión de fluencia, por lo que la compresión final aparece como un fenómeno muy complejo, en que la naturaleza de los materiales y su historia previa son de importancia.

2. Análisis Físico de la Compresión

En su forma más esquemática, un comprimido se produce en una matriz o espacio cerrado metálico, por acción de la presión. La Fig. 47.16 esquematiza la secuencia de los eventos, ilustrada en corte de la matriz M, que aloja un punzón inferior P_i , sobre el cual se forma la cavidad que será llenada por los gránulos G (I). Acto seguido desciende el punzón metálico superior P_s , que opera la compresión o compactación. Terminado su trabajo, P_s sube, abandonando la cámara de compresión y, de inmediato, comienza el ascenso del punzón inferior (IV) que empujando hacia arriba el comprimido terminado, lo hace aflorar a la superficie de la matriz (V).

Corresponde el análisis detallado de estas etapas desde el punto de vista del granula-

do, relacionando la deformación y la elasticidad de los materiales con la forma del comprimido. La mayoría de las dificultades que se originan en la compresión, van de problemas a este nivel que no sido reconocidos y, por lo tanto, no se remediado. Seth (21), Seeling (28) y Hiestand (29) son las referencias básicas; estos estudios teórico-prácticos. Comienza en la situación (I) de la Fig. 47.16; el granulado lleno hasta el ras la cámara de presión. Al descender el punzón superior comienza el ciclo de compresión; la energía cinética que trae y que imparte al lecho de gránulos, al principio es absorbida, en mayoría por la fricción entre las partículas al aproximarse íntimamente unas a otras con lo que el ex granulado queda firme (47.17). Es la fase llamada de acondicionamiento o empaquetamiento ("packing") granulada. La porosidad del lecho disminuye apreciablemente: en un primer momento desaparición de los espacios vacíos entre gránulos o partículas más que a una disminución genuina de la porosidad intrapartícula. El aire que existe entre los gránulos o partículas sale fuera en este momento, y la porosidad es alta y hay muchos finos es posible observar —por la fuga de finos— "efecto corona" de salida del aire intencional.

Al continuar la presión, los gránulos compactan, comienzan por perder sus lares y luego se inicia la deformación

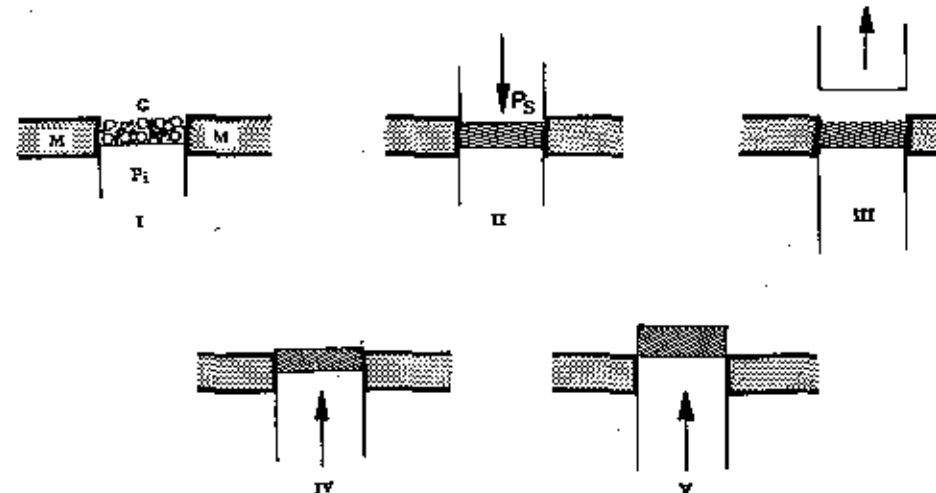


Fig. 47.16. Esquema de la compresión.

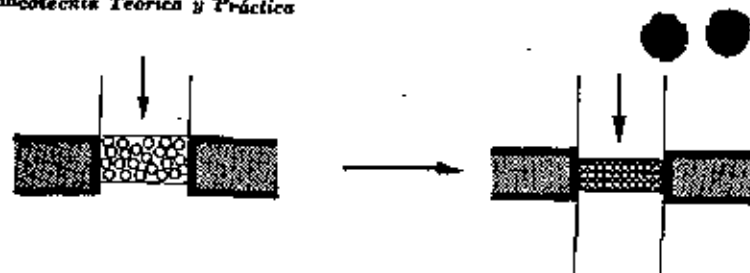


Fig. 47.17. Fase de acondicionamiento (empaquetamiento).

47.18.). Esta es elástica al comienzo para algunos de los materiales o de los granúlos, pero como la presión continúa, se llega a la presión de fluencia, con lo que se alcanza la deformación plástica: algunos de los sólidos fluyen—cual un líquido espeso—en una serie de direcciones, determinadas por la más rápida disipación de la tensión a que se hallan sometidos. La energía de compresión en esta segunda etapa de deformación es consumida por la fricción contra la matriz, y por el trabajo de deformación plástica. Es común que en los puntos de contacto interparticulares, se produzcan en esta etapa flash térmicos que operan un sinterizado de partículas (30, 31).

Al comprimir cualquier material sólido se llega a una presión, variable según la naturaleza del mismo, en que la aproximación de las moléculas hace surgir fuerzas de cohesión. Los granúlos, sufriendo deformaciones elástico-plásticas, emiten protrusiones que se enlazan entre sí, haciendo cohesión en los puntos de contacto próximo o íntimo. Tal intrusión de las protrusiones caracteriza la tercera etapa de la compresión: el forjado. Usando un símil geológico, puede decirse que se produce una intrusión metamórfica entre los granúlos, engendrándose la coherencia del comprimido final por engarzado de ellos.

El forjado es la etapa crítica en la formación de un comprimido. Ahí aparecen todas las virtudes y los vicios de la formulación y de la granulación. Las protrusiones ejercen efectos de atrición unas con otras, de modo

que si hay partículas muy duras, su deformación por intrusión puede pulverizar otras más blandas. En este aspecto es notorio el gránulo de lactosa, muy duro y con alta presión plastificante, que es capaz de engendrar por medio de este mecanismo, polvo interno por genuina pulverización.

Igualmente en el forjado es que se aprecia el equilibrio de formulación que debe existir entre componentes con deformación plástica y los de deformación elástica para la presión con que se está trabajando. Un exceso de elásticos no producirá un forjado conveniente, y al cesar la presión, el comprimido se desintegrará, ya que por su elasticidad intacta, los granúlos recobran su forma primitiva.

Supongamos ahora que, una vez logrado el forjado correcto, es decir, consolidado el comprimido, sigue aumentando la presión. No es un caso hipotético sino real, producto de una operación mal estudiada. Los granúlos ya habían llegado al máximo de su deformación plástica y no sólo nos acercamos al punto D de Fig. 47.15; lo pasamos, produciéndose el colapso plástico de todos los forjados: la energía que sigue ingresando al sistema—inabsorbible ya en el trabajo de deformación—se consume en energía de superficie; se provoca la pulverización de granúlos y forjados; a la salida, el comprimido aparece sin estructura, cuando no totalmente pulverizado.

En un ciclo ideal de compresión, ésta se detiene en el forjado. En la práctica es inevitable que se produzcan zonas de pulveriza-



Fig. 47.18. Fase de deformación.

ción; igualmente engendran regiones de deformación plástica predominante, y otras de preferencia elástica.

Al iniciarse hacia arriba la carrera del punzón superior (etapa III de la Fig. 47.16) se produce un alivio de presión en el sentido axial, y los componentes que sólo habían experimentado deformación elástica, al recuperar forma, darán una resultante axial, con expansión del comprimido en ese sentido. La etapa final de la compresión (IV y V) es la eyección, el comprimido aflora de la matriz, a su salida el alivio de la tensión elástica es diametral, la elasticidad residual dilata el comprimido en esa dirección. De hecho, un comprimido bien formulado y terminado, no cabe en la matriz que lo hizo.

Resulta de este examen que en toda formulación debe haber un equilibrio entre los componentes (granúlos, partículas de polvo) que sufran deformación plástica y los que la experimenten elástica. De no ser así, la histéresis de estos últimos suprimirá las cohesiones logradas en el forjado y el comprimido resultará frágil o se desbarará.

La recuperación elástica no tiene por qué ser instantánea en todos los casos particulares, y hay materiales que terminan su expansión volumétrica mucho después. Este hecho tiene especial importancia si tales comprimidos van a ser ulteriormente revestidos; deben dejarse un tiempo en cuarentena hasta que terminen su expansión, y recién entonces entrar a revestimiento. De no hacerlo así, con el tiempo la histéresis de dilatación abrirá la cubierta.

b. Transmisión de las Fuerzas de Compresión

En el tratamiento físico anterior hemos prestado preferente atención a la partícula, al gránulo y al comprimido como entidades estructurales que cambian durante la operación de compresión. Se desprende de lo dicho que las estructuras sólidas con que estamos trabajando no son uniformes. A esta peculiaridad contribuye también la circunstancia de que la transmisión de las fuerzas de deformación tiene contingencias multiformes, especialmente en los sistemas integrados por partículas, como es el caso de los granúlos y el polvo que forman el lecho del cual saldrá el comprimido. Del asunto se han ocupado Shaxby y Evans (32), Train (18), Nelson (33), Hiestand (29), Unckel (34) y

otros, este último en especial relacionándolo con la pulvimetalurgia. Por lo tanto, resulta de importancia para comprender mejor la formación del compacto, el estudiar la distribución de las fuerzas de compresión, tanto dentro del cuerpo del compacto como en la matriz y punzones.

La metodología experimental para ello se lleva a cabo de varias maneras. Se adaptan las máquinas de comprimir con dispositivos que permiten evaluar las fuerzas de presión ejercidas por el punzón superior e inferior (35, 36), o bien, usar sensores dentro de la matriz para cuantificar la presión sobre ella ejercida (33, 66); una variante es utilizar una matriz de polimetacrilato transparente, observando las líneas de tensión con luz polarizada (37). Un método muy perfeccionado de gran interés es el de Train (18) que distribuye en la masa pequeños registradores eléctricos barosensibles.

Una vista sucinta de lo que se desprende de tales estudios experimentales es como sigue: para las máquinas de impacto (véase Maquinaria), es decir, aquellas en que la presión la ejerce el punzón superior, la secuencia de eventos está bien definida. Al comienzo de la compresión, la fuerza viva del impacto es consumida en el empaquetamiento. Luego se consume en la deformación elástica. La deformación plástica representa la reacción del sistema a la tensión a que es sometido desde arriba y la fuerza se disipa hacia abajo y los costados por puntos de fuga. Se crean así fuerzas de reacción en la matriz (M, M' de la Fig. 47.19) y en el punzón inferior (P_i, Fig. 47.19). En la Fig. 47.19, se da una idea esquemática de la dirección y sentido de tales fuerzas de acción (P_a) y reacción (M, M', P_i). Adicionalmente, se ilustran las líneas de fricción F, F' que aparecen en la excursión hacia arriba del punzón inferior.

Las tensiones del sistema serían ideales si se pudiera transmitir instantáneamente P_a en todas direcciones, con lo que

$$P_a > P_i = M = M'$$

Resulta evidente que la disipación de la carga sobre un gránulo debe ser instantánea y no puede ser absorbida por éste nada más que en la medida que sea respondida con deformación. De otro modo el gránulo se pulverizaría. Solamente una buena lubricación intergranular y otra matriz-granúlos per-

291

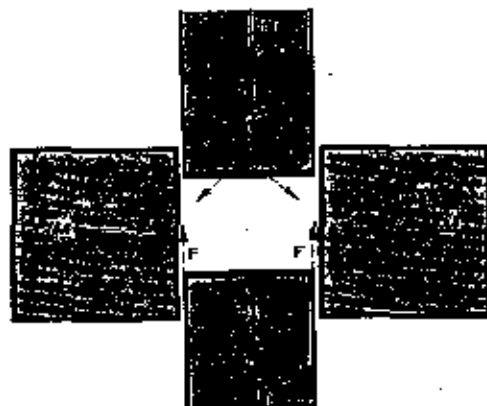


FIG. 47.19. Distribución primaria de las líneas de fuerza durante la compresión: máquina excéntrica.

mitirá un rápido equilibrio de fuerzas, y sobre todo su uniformidad.

De no ser uniformes, por ejemplo $P_2 \gg P_1$, la densidad del comprimido será muy heterogénea, y una mitad —en general la superior— quedará algo comprimida, en tanto que la otra se pulverizará. De hecho, comprimidos mal lubricados o de granulación deficiente, pueden salir bien en máquinas rotativas, en que $P_2 = P_1$, pero esos mismos no se forman en máquinas excéntricas.

La mala lubricación intergránulos dificulta enormemente la disipación de carga, y la compresión puede adoptar otro perfil: hacerse en planos normales a la dirección de la fuerza compresora; en la eyección, dicho tipo de compacto se hojaldra (decapado, capping).

Por la mencionada técnica de Train (18) es posible seguir las líneas de presión dentro del comprimido, y la Fig. 47.20, tomada de ese autor, muestra cómo son los contornos

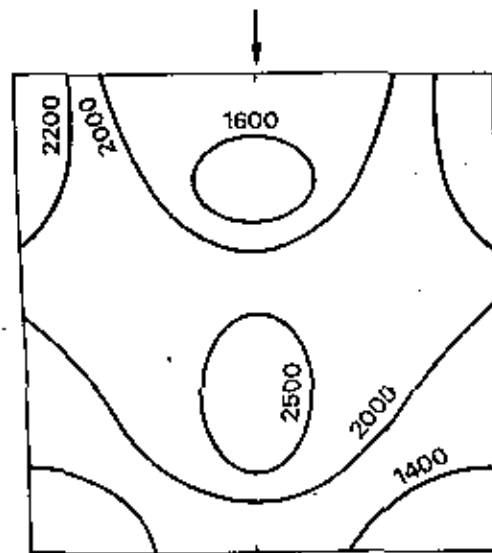


FIG. 47.20. Contornos de nivel de presión dentro de un comprimido (18).

de nivel de presión para un compacto de carbonato de magnesio ($P_2 \approx 2040 \text{ kg cm}^{-2}$).

Se ha intentado cuantificar, aunque sólo sea aproximadamente, la relación de fuerzas, así como también la resistencia tensil del compacto. Para el caso de la Fig. 47.19, Unckel (34) derivó la expresión

$$P_s = P_b \exp \left(\frac{4 L \mu}{D} \right)$$

donde L es la altura del compacto, D su diámetro, μ es el coeficiente de fricción gránulo-gránulo y n , la relación de tensión axial-radial (cuando la transmisión de la fuerza axial en sentido radial es total $n = 1$).

Esta expresión pone de relieve la importancia de lubricar los gránulos entre sí (μ tendiendo a 1) (n tendiendo a 1), poca altura y diámetro amplio. La ecuación no se aplica a los casos de $P_s = P_i$ como son las rotativas, aunque para éstas, algunos autores, la restringen a zonas intermedias del compacto.

La resistencia tensil del comprimido la calcula Summers (38) a partir de los datos de tensión de ruptura del comprimido (véase el Tit. 47.8. Normas y Ensayos) medidos en un modelo Instron o en un Erweka modificado. Este autor define la resistencia tensil R_t del compacto como una función de la presión de ruptura P_r , diámetro D y altura L .

$$R_t = \frac{2 P_r}{3.14 D L} = \frac{P_r}{D L} 0.637$$

47.6. ESTUDIO DE LOS MATERIALES

A. Principios Generales

En el título OBJETIVOS Y OPERACIONES hemos justificado, de manera general, la formulación de un comprimido. Allí se dejó ver que la formulación de los lechos para compactados tendrá en cuenta el logro de un material uniforme y comprimible, que ulteriormente podrá con facilidad revertirse a las unidades fundamentales (partículas de polvo) que lo engendraron.

Los adyuvantes que se mezclan al fármaco deben poseer una serie de cualidades para calificarse como tales. En primer término, contribuirán de modo esencial a resolver uno o más pasos de la integración mecánica y física del compacto; en segundo lugar coadyuvarán en el objetivo terapéutico del fármaco no sólo facilitando su biodisponibilidad,

sino incluso actuando positivamente en tal sentido (incremento de disgregación, de solubilidad, de transferencia, etc.). En tercer lugar, no poseerán actividad biológica o terapéutica *per se*, incluyendo en este rubro la toxicidad; ésta se examinará tanto desde el punto de vista agudo como crónico, ya que no es excepcional que haya comprimidos a tomar *per vitae*.

Toda formulación de comprimidos deberá pasar por las etapas de optimización que ya señalamos para el caso de las cápsulas. Se iniciará con una preformulación tentativa, en que se considerará la dosis de fármaco y el tamaño final (forma y peso) a dar al comprimido. Igualmente se tendrá en cuenta la finalidad del comprimido (acción sistémica o local), las posibles incompatibilidades entre los componentes, y los caracteres micro-meríticos y reológicos de los mismos. Un análisis de las características del fármaco nos indicará si es posible utilizar agua para la granulación, con lo que resolveremos la vía a seguir en la compactación (búmeda o seca). La preformulación tentativa se someterá a la prueba experimental y los comprimidos estudiados en cuanto a sus características básicas (véase el título 47.8. Normas y Ensayos). Con todos estos datos cuidadosamente analizados, se hará una formulación tentativa que, por aproximaciones sucesivas de perfeccionamiento, dará la definitiva.

Los materiales que integran una formulación de comprimidos podemos estudiarlos dividiéndolos en tres categorías:

= fármaco(s) activo(s)	
= adyuvantes:	diluyentes
	absorbentes
	aglutinantes
	desintegrantes
	lubricantes
	geusiolépticos (colorantes, saborizantes)
	recubrientes
- agua	

B. Fármacos Activos

La fundamentación de un comprimido es el fármaco(s) activo(s) del cual debe ser portador. Ellos deberán considerarse desde distintos puntos de vista:

dosis
estabilidad

292

punto de fusión,
tamaño de partícula
solubilidad

En el fondo, todas estas propiedades están interrelacionadas. La dosis determinará la cantidad por comprimido y la cantidad de adyuvantes (diluyentes). Si la relación entre ambos es grande (el fármaco puede integrar entre el 0.05 y el 70% del peso), de acuerdo a lo que señalamos ya en el Título Mezclado de Polvos, el tamaño de partícula deberá ajustarse a la relación de mezclado. La estabilidad juega también un papel importante. Si bien la de comprimidos es la forma de máxima estabilidad, son muchos los fármacos que se degradan aun en ellos en forma más o menos rápida. Tal es el caso de los antibióticos, vitaminas, etc. Los estudios de estabilidad, por tanto, informarán sobre los excedentes de dosis a ingresar en el comprimido para poder mantener el valor de etiqueta declarado al cabo de un lapso razonable (1 500 días). Los mismos estudios darán noticia sobre la hidrolabilidad, lo cual decidirá, como ya dijimos, el método de granulación. Esta estabilidad hay que estudiarla eventualmente a las temperaturas a que se seca el granulado, y se balanceará tal estudio con la consideración del P_f de la sustancia.

La solubilidad se analiza junto con la aerofilia-hidrofilia, y la consideración de ambos datos aconsejará la adopción de medidas conducentes a mejorar dicha solubilidad (adición de humectantes, formación de aductos de urea, coprecipitados con PVP, etc.).

En el Cap. 44 analizamos otros parámetros que convendrá también tener presente, en especial la dureza, textura superficial, friabilidad, etc., y singularmente el estado cristalino.

El sistema en que cristaliza el fármaco, así como la presencia de polimorfismo, influye en distintas propiedades, y ya estudiamos lo referente a la solubilidad. Por tal motivo, de verificar que el fármaco tiene polimorfos, elegiremos aquel de solubilidad acuosa mayor. Así Tawashi (39) observó que el polimorfo II de la aspirina (obtenido por recristalización en hexano), se disuelve un 50% más rápido que el polimorfo I, que es el común. Este es un ejemplo entre muchos de la importancia del polimorfismo. Pero si bien éste engendra solubilidad preferencial, el sistema cristalino a su vez da origen a una compresibilidad preferencial también. Este asunto lo ha estudiado en detalle Jaffe y Foss

(40) y por el equipo de Carless —véase Summers (38).

Hay algunos fármacos que son capaces de comprimirse sin necesidad de ningún material adicional, y a menudo con muy escasa cantidad de lubricante o desintegrante. No son muchos, y se ha observado que la facilidad con que una sustancia engendra deformación plástica y engarzado entre sus partículas, depende en cierta manera del sistema cristalino que adopta.

Es posible predecir sin error mucho que el cristal adecuado para comprimir es el de numerosas dislocaciones, escalones, fracturas superficiales y comportamiento Griffith, características ya revisadas en el Cap. 44. A ellas debe añadirse un bajo módulo de elasticidad. En la práctica se ha observado que existe una relación entre los compuestos binarios o simétricos y la compresibilidad. Aparecen así como de compresión directa las sustancias pertenecientes al sistema isométrico (cúbico, octaédrico), en tanto que se revelan como de muy difícil o imposible compresión directa, las pertenecientes al monoclínico. Lamentablemente, las moléculas di y triatómicas, por lo general, pertenecen al isométrico, en tanto que las sustancias orgánicas complejas o con más de cinco átomos tienden a cristalizar en monoclínico, y unas pocas en triclínico.

Lo anterior es una simple regla de orientación. Son compresibles los cúbicos

cloruro de sodio
cloruro de potasio
bromuro de sodio
bromuro de potasio
bromuro de amonio
yoduros alcalinos
hexamina
alumbre de amonio (sulfato NH_4 y Al)
alumbre de potasio (sulfato K y Al)
amobarbital sódico

pero también son compresibles:

acetilsalicílico (monoclínico)
ácido benzoico (monoclínico)
ácido bórico (triclínico)
hidrato de cloral (monoclínico)
sulfato de hierro II (monoclínico)
clorato de potasio (monoclínico)
naftalina (monoclínico)
urea (tetragonal)
hidrato de terpina (rómbo)

y muchas otras drogas más.

Numerosos monoclínicos son incompresibles (fenacetina, glicocina, vitamina C, sulfato de efedrina, lactosa, carbonato monosódico, etc.). En general, los sulfatos y carbonatos son de difícil compresión. Una guía algo más útil que el sistema cristalino lo constituye el P_f y el de ebullición, que dan una idea de la cohesión intermolecular: cuanto mayor sea ésta más difíciles serán de comprimir directamente las sustancias. Otro índice es la simetría molecular: son compresibles aquellas moléculas que son simétricas. Igualmente juega un papel capital la presencia de agua de cristalización que, liberada parcialmente de la red por dislocación del cristal, actúa como lubricante-granulante. Dentro de un sistema, los polimorfos pueden rendir comprimidos que, compactados a la misma presión, tengan dureza final diferente. La mejor cohesión se obtiene para los polimorfos menos estables, debido a que son los que sufren con mayor facilidad deformación plástica y crean mayores protrusiones, con lo que el área de contacto gránulo-gránulo es mayor. Así se ha confirmado para los casos de aspirina, sulfatiazol y barbital (38).

C. Diluyentes

En general, es algo dificultoso para la maquinaria corriente de esta época, mantener una constancia de peso y por ende, de dosis, en comprimidos de menos de 50 mg de peso. Por tanto, toda dosis menor que ésta deberá rellensarse con material diluyente que no perjudique y que si favorezca la elaboración del comprimido. Se acepta que el máximo de fármaco que lleve un comprimido es de 500 mg para sustancias orgánicas y 1 000 mg para fármacos inorgánicos. Aun en estos casos extremos, si la sustancia no comprime directamente, o es aerófila, deberá procederse a una dilución mayor o menor, según el caso. Las dosis muy pequeñas, ahora tan usuales, inferiores al miligramo, plantean problemas complejos de difusión, a los efectos de obtener un lecho final homogéneo.

Además de la necesidad de constancia de peso y de la conveniencia de diluir los fármacos muy potentes, la necesidad eventual de usar una fracción de comprimido impone una dilución, ya que es difícil fraccionar a mano un comprimido pequeño, de hecho el más pequeño que se puede partir al medio sin arruinar una mitad es el de peso mayor de 150-200 mg.

Otra razón para diluir lo constituye la presencia de una incompatibilidad. Puede ésta ser tanto física (formación de eutéctico) como química. Alejando, por dilución, el número de encuentros eficaces entre fármacos químicamente incompatibles, es posible minimizar las incompatibilidades químicas. Otra vía para lograr este fin es el de usar la multicapa (ver más adelante).

Para apreciar la importancia de la dilución en asegurar una dosis adecuada, imaginemos un comprimido que debe llevar 5 mg de fármaco, y que manufacturamos en una máquina que tiene una variación promedial en el peso de los comprimidos que hace, de ± 5 mg; para un peso de 10 mg, tendremos una variación en dosis de 50%, para 60 mg de peso de comprimido, una variación posológica de 10%, y para 200 mg, una de 2%, que está ya dentro de los límites de tolerancia de las farmacopeas (véase el título 47.8. Normas y Ensayos).

De las múltiples cualidades que es dable exigir a un diluyente perfecto, destacamos:

- = inerte
- = composición uniforme
- = química conocida a fondo
- = poco costoso
- = fácil de conseguir
- = hidrófilo (eventualmente)
- = adyuvante de granulación
- = gránulo de deformación preferente plástica
- = atóxico
- = sabor tolerable

En general, se buscan materiales que tengan alguna otra función adyuvante (absorbente, desintegrante). Los más utilizados son:

- = almidón y derivados
- = sacarosa polvo
- = lactosa y formas de ella
- = hexitales (manitol, sorbitol, inositol)
- = celulosa y relacionados
- = sales de calcio (carbonato, sulfato, fosfatos) y formas de ellas
- = especiales (bórico, cloruro de sodio, caolín, silicatos varios)
- = misceláneos (urea, leche desgrasada, etc.)

Queda a la inquietud del lector un estudio exhaustivo de cada uno de éstos, pero es innegable destacar algunas cualidades de los principales atingentes directamente a las confecciones de las formas posológicas sólidas.

a. Almidones y Derivados

El almidón se presenta en forma de polvo impalpable, blanco, y las suertes corrientes son de maíz y de trigo. A veces se menciona el de papa o el de arroz, menos comunes. El de trigo está formado por microgránulos de distribución dimensional irregular; hay tres tipos, con predominio de los grandes (20-50 μ) y los chicos (5-10 μ), con pocos gránulos intermedios. Son lenticulares con capas concéntricas, hilo central y típica cruz de Malta negra al polarizante. Su forma es redonda, oval o reniforme. Los de maíz son gránulos poliédricos, de tamaño más uniforme (10-30 μ), con estrías menos aparentes que el de trigo.

De ambos, es de preferir el de maíz. Sus gránulos son más regulares, y adicionalmente el de trigo lleva siempre algo de proteína, que en ocasiones, puede sufrir descomposición bacteriana que, aunque mínima, alcanza para dar olor a los graneles. Ambos almidones son estructuras bioquímicas formadas por un polímero de alfa-glucosa. Detalles sobre su constitución se ven en Blau-Decht (41), Whistler y Wolfrom (42) y en Pigman y Horton (43).

La polimerización de la glucosa tiene variaciones. Ellas son: polímeros lineales, unión alfa 1-4 es la amilosa, macromolécula polar, isotáctica, espiral alfa helix con seis unidades básicas. Esta amilosa es dispersible ("soluble") en agua caliente dando soluciones de escasa viscosidad que con el tiempo dejan precipitar el polímero ("retrogradan"). Además hay un polímero ramificado, es la amilopectina, de unidades catenadas también 1-4 pero con ocasionales brazos ramificados 1-6 y escasos 1-3. Es una macromolécula también polar, pero sindiotáctica. Es de difícil dispersión acuosa dando geles muy viscosos (es el componente que forma el engrudo de almidón). En los almidones de trigo y de maíz la proporción dominante es la amilopectina, estando la amilosa en un 20-28%.

El almidón es el típico diluyente con función múltiple. Puede servir también como aglutinante y como desintegrante. Debe tenerse presente que contiene una cierta cantidad de humedad de equilibrio (8-12%), existiendo almidones (más ricos en amilosa) de baja humedad de equilibrio (4%). Llegando la desecación de un granulado hasta un bajo contenido acuoso, el almidón usado como diluyente se transforma en el gran

regulador de agua del comprimido (véase más adelante Agua), sirviendo por tanto, para el caso de materiales hidrolábiles. Desde el punto de vista reológico, el almidón seco tiene un flujo superior al equilibrado (8-12% H_2O), que lo tiene malo. Se pueden mejorar sus cualidades de flujo mezclándolo con pequeñas cantidades de óxido de magnesio, 0.5% o menos, siempre que ello no engendre una incompatibilidad por la alcalinidad del mejorador.

Desde el punto de vista de la compresión, los gránulos de almidón se caracterizan por sus bajas presiones de fragmentación, lo cual hace que en el forjado muchos gránulos se pulvericen; mezclándolo con otros diluyentes (v. gr. lactosa), es posible llegar a un lecho comprimible.

Además, el almidón es hidrófilo y en su carácter de diluyente de fármacos aerófilos coadyuva en la granulación vía húmeda.

Se emplean igualmente algunos derivados del almidón, que se obtienen por medio de tratamientos físicos o químicos. Un tratamiento térmico en seco produce una dextrinización; en presencia de agua se produce una pregelatinización, es el tipo llamado comercialmente STA RX 1500, polvo blanco que responde a los caracteres farmacopelcos del almidón de maíz, pero que posee una hidrosolubilidad mayor (44); dado que es de compresión directa, puede emplearse como diluyente toda vez que el principio activo esté en una proporción, en el total de la masa, inferior al 30%. Este tipo de almidón modificado lo han recomendado diversos autores también como aglutinante seco y como desintegrante.

También es posible lograr derivados amiláceos por hidrólisis ácida y por tratamientos químicos. Estos últimos rinden los almidones catiónicos, aniónicos y no iónicos. Como ejemplo están los aniónicos en el carboximetilalmidón, glicolilalmidón, etc., almidones de alto poder de hidrosintasia (hinchamiento) en presencia de líquidos acuosos. Los no iónicos son hidroxialquilados, y por tanto hidrófobos.

De todos esos derivados, en la elaboración de comprimidos se emplean: el carboximetilalmidón (PrimogelTM) tipo 0.25 (un grupo carboximetil por cuatro de unidad glucosídica) es una especie de carboximetilcelulosa pero sobre alfa glucosa; es un desintegrante rápido que aventaja al almidón original en que los comprimidos que lo llevan no endu-

recen con el tiempo. Igualmente, en esta relación de derivados cabe el Dry FlowTM, producto de esterificación de la función alcohol primario con un ácido graso que rinde un material hidrófobo, pero no aerófilo, de muy bajo índice de reposo y por ende, útil para mejorar el flujo de las granulaciones. Finalmente, resta por referirnos a la amilosa, aislable del almidón, útil como desintegrante y lubricante de gránulos (45); existe una variedad microcristalina (46), así como derivados vía química del mismo tipo que para el almidón (acetil, glicolil, alquil, etc.).

b. Otros Glúcidos

La lactosa es muy empleada. En general en conjunción con almidón, da una buena cohesión a los comprimidos, a condición de haberse granulado bien con un plastificante (gelatina por ejemplo). Otras cualidades la hacen interesante. No es higroscópica, es posible anhidrizarla en el secado (dejará muy poca agua en el comprimido), es soluble en el agua y resulta un buen absorbente de líquidos. No debe olvidarse que tiene actividad reductora; esto puede parecer a veces un mérito, en especial cuando el comprimido lleva fármacos oxidables que interesa proteger, caso del ácido ascórbico o vitamina C. Empero, en otros casos, como buen glúcido reductor que es, al oxidarse da reacción Moore, con formación de productos amarillos. Ello sucede en presencia de sustancias potencialmente alcalinas: caso de comprimidos de aminofilina, nicotinamida, etc., que si llevan mucha lactosa y carecen de antioxidante, se amarillan con el tiempo. El mismo poder reductor, la excluye de comprimidos con arsenicales orgánicos, diuréticos mercuriales, etc.

Su calidad de glúcido nutritivo tampoco debe olvidarse. No se omitirá en su análisis un conteo microbiano que, aunque no es exigido por las farmacopeas corrientes, tiene, eventualmente, su importancia, en especial para comprimidos de vitaminas, aminoácidos, etc. Igualmente, en los comprimidos de anti-diabéticos la cantidad a usar será la menor posible.

Circulan múltiples tipos de lactosa. La forma corriente es la alfa lactosa, con 1 H_2O . Es de cristales triangulares. Difiere de la beta —obtenible a partir de la α por calentamiento de las soluciones de esta última por encima del punto de transición (93.5°C)— tanto en la forma cristalina (beta: forma de diamante)

294 299
(α) como en otras propiedades: beta es anhidra, y cinco veces más hidrosoluble que la alfa. Tanto las formas hidratadas como anhidras se presentan en el comercio desde el grado "impalpable" (20-40 μ) hasta cristales promedio 400 μ en forma microcristalina o en forma "perlada" (47) de microgránulos esferoides de flujo libre. Igualmente, desde que Brownley y Lachman (48) compararon las interiores con la lactosa spray, esta última cobró popularidad a los efectos de usar como diluyente para compresión directa. Esta formada por partículas esféricas, 100-200 μ de diámetro, de gran flujo y excelente forjado. El tratamiento térmico que sufre en el secado por aspersión puede influir en la mayor o menor formación del HMF: 5-hidroxi-metil-2-furfuraldehído, clásico resultado de la pirólisis de los glúcidos, y que por su grupo carbonílico de gran reactividad es capaz de reaccionar con las funciones amina primaria de los fármacos y adicionalmente colorear el comprimido.

Otro glúcido habitual como diluyente es la sacarosa, de fácil disponibilidad, hidrosoluble, dulce, de gran compatibilidad (no es reductora). Seca y granulada forma un ángulo de reposo bajo. Tiene como inconveniente su poder de captación de agua en atmósferas muy húmedas, y que si se encuentra en gran proporción, incrementa la dureza del comprimido final con el correr del tiempo. Es un ingrediente importante de los comprimidos bucales, destinados a desleírse en la boca. Las necesidades de la compresión directa y de lograr una sacarosa de flujo libre y no higroscópica en humedades altas, ha impulsado a los fabricantes de azúcar a desarrollar algunas formas derivadas. La más comentada es la cocristalización de 97% sucrosa + 3% de dextrinas modificadas, que rinde un material con tales cualidades.

Finalmente, dentro de los glúcidos cabe señalar la celulosa y sus derivados. Polímero de betaglucosa, lineal, se presenta para uso farmacéutico, sea en forma microcristalina, sea como derivados químicos. La microcristalina figura en el F. N., se obtiene a partir de alfa celulosa, que se despolimeriza parcialmente con auxilio de ácidos minerales. Se presenta como un polvo fino, blanco y de flujo libre, con un máximo de humedad de 5%. Gracias a la gran anisotropía de sus partículas la celulosa microcristal tiene una serie de ventajas farmacéuticas: mínima segregación de mezcla con fármacos, forjado

bueno a bajas presiones de compactación, rápida desintegración. En mezclas prefabricadas con aerosil y estearato de Mg se le utiliza como excipiente para compresión directa (véase más adelante). Datos sobre manufactura y propiedades de la celulosa microcristalina pueden verse en Battista (46).

c. Otros Diluyentes

A veces se utilizan otros productos para carga diluyente en comprimidos. Los minerales mencionados son de utilidad para los casos de fármacos o sustancias inorgánicas oxidantes (permanganatos, cloratos, nitratos, etc.), usándose esporádicamente el sulfato de calcio como agente antiagua, en cantidades moderadas y combinado con lactosa. En el mercado también se ve, leche desgrasada, favorecida en algunos países como diluyente de anticácidos o de sales. De los hexitales, el sorbitol es higroscópico y además laxante, el manitol se halla a veces, especialmente en comprimidos para desleír en la boca, dado que tiene un calor de disolución negativo, generando entonces, al solubilizarse en la saliva, una agradable sensación de frescura.

d. Elección de un Diluyente

Ex función del fármaco a vehiculizar, de la dosis, de la relación fármaco-peso total del comprimido, etc., incluso hay razones de mercado para decidir sobre el diluyente; si la medicación ha de ser barata y competitiva quedarán descartados algunos de los que hemos mencionado por ser caros. La razón fundamental en la selección debe ser, con todo, la compatibilidad física, química y de biodisponibilidad (49).

Para comenzar una preformulación, se parte del supuesto que los fármacos son aerófilos, aunque no lo sean. Corrientemente se acude, en los primeros experimentos, a la clásica mezcla de $\frac{1}{4}$ almidón + $\frac{3}{4}$ lactosa. La Farmacopea Danesa registra como "granulado simple" la mezcla de 70% almidón + 30% lactosa. Si se desean tabletas algo duras (v. gr. bucales) se le incorporará sacarosa.

La elección final de diluyente requiere el ensayo completo de los comprimidos terminados, empleando distintos tipos de agentes de dilución. Para el caso de querer trabajar por compresión directa, las características físicas de las partículas de diluyente son tan importantes como su compresibilidad (50).

D. Absorbentes

Puede suscitarse que se deba comprimir un material líquido, o con alto contenido en líquido, o de punto de fusión bajo. Deberá absorberse para poder efectuar las mezclas primero y luego las diluciones.

Tal es el caso de los extractos, tinturas, pastas (v. gr. bilis), sustancias grasas, aceites esenciales (sabores tipo esencia, etc.), extractos fluidos, soluciones oleosas de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), o bien, simplemente mezclas eutécticas de fármacos. El problema se ha estudiado extensamente para el caso de la nitroglicerina, usada como vasodilatador coronario.

En tales casos se puede acudir a distintas soluciones. La más común y barata es absorber el líquido sobre un material propicio; la otra es acudir al empleo de la microencapsulación, solución hoy en boga para las mencionadas vitaminas y esencias.

Los absorbentes comúnmente empleados llenan, casi siempre, alguna otra función (diluyente, disgregante, etc.):

- = almidón
- = lactosa
- = fosfatos de calcio (incluyendo los de cristalización especial)
- = carbonato de magnesio
- = tierra de infusorios (CeliteTM y similares)
- = azúcar polvo
- = lípidos + azúcar (manteca de cacao, triglicéridos saturados, etc.)
- = carboceras + azúcar
- = trisilicato de magnesio
- = aerosil

Lo que importa es que estos materiales no sean incompatibles con los fármacos o con el resto de la formulación, y que no perjudiquen el libre flujo. Su aparición en una fórmula obliga, casi siempre, a reconsiderar la elección y porcentaje del diluyente.

E. Aglutinantes

Ya hemos justificado previamente el empleo de soluciones cohesivas capaces de provocar la liga de las partículas en la mezcla de polvos (fármaco + diluyentes). Se emplean para granular por vía húmeda y por su intervención, al aglomerar sustancias que de por sí se compactan sólo a grandes presiones, se logra reducir sensiblemente la presión de forjado.

Cuando dos partículas esféricas se unen por la tensión superficial del líquido que las moja, la fuerza de adhesión es (51):

$$f = 2\pi r \left[\frac{2\sigma}{300} \right] T, \text{ dinas}$$

en donde r = radio, en cm, de las partículas;

σ = agua (en humedad porcentual);

T = tensión superficial del líquido.

Cuando se compara f con la pesantez de las partículas, puede calcularse fácil que el radio crítico por debajo del cual dos partículas esféricas de un contenido en humedad de 0.1% pueden adherirse, es de 500 μ y de hecho, aun el agua sola, o líquidos de baja T , como el alcohol, acetona, etc., son capaces de unir las partículas; dicho radio está muy por encima del tamaño de las partículas de polvo a granular.

Dado que para favorecer la alicuotabilidad debemos primero pulverizar, luego mezclar cuidadosamente, y recién entonces granular, estamos atrapados en un valor de r pequeño para que f sea grande; la variable que podemos manipular es hacer grande T ; si mojamos con agua incrementamos a porcentaje.

Por tanto, la característica general de las soluciones aglutinantes será su alta tensión superficial, y por tanto, se utilizarán macromoléculas hidrodispersables, capaces de formar geles fluidos de alta T . Al secarse debe quedar, en lugar de la película líquida, una de la macromolécula, fina, firme y elástica. Si la película final resulta escasa, irregular o parcelada, la granulación será defectuosa, y se producirá la fragmentación al comprimir. Si la cantidad añadida es excesiva y la película muy gruesa, el gránulo resultante será duro en extremo, de forjado dificultoso y de disolución muy prolongada.

Los factores que gobiernan la adhesión entre las partículas son:

- / naturaleza y concentración del aglutinante,
- / grado de humectación de las partículas individuales,
- / distribución del aglutinante a través de la masa.

Los dos primeros ya los hemos analizado, y surgen de la ecuación de Craik (51); nos

queda por examinar el tercer factor. Este punto ha sido objeto de extensas experiencias y especulaciones (4, 52-54). La granulación con solución aglutinante tiene tres etapas:

- formación del núcleo,
- etapa de transición,
- etapa de crecimiento.

En general, se emplea la terminología usada por Newitt (52), que está asimilada de los procedimientos de desecación de sólidos húmedos, justificada porque las etapas son iguales, pero de sentido inverso, ya que en este caso es humectación.

Cuando se añade una solución de aglutinante de alta T , a una masa de polvos, la tendencia de éstos es a esferonizarse: los espacios vacíos entre las partículas se llenan sólo en forma parcial con la solución, la cual hace puente biconcavo entre las partículas, dando en un primer momento una esfera, seca en la superficie, mojada en su interior; es el estadio pendular de Newitt (Fig. 47.21.)

La adición de la solución así como la agitación con que se hace tal adición (véase Operaciones), consolida los gránulos y los hace solidarios por atracción capilar; quedan así formados los núcleos.

A la formación del núcleo sigue (55) la etapa de transición, los núcleos aumentan de tamaño por dos mecanismos: una partícula aislada se une, por unión pendular, al primer núcleo inicial, o bien dos núcleos (o más) por la agitación chocan y se funden en un gránulo más grueso. Al fin de esta etapa se tiene un lecho de muchos gránulos humedecidos, de tamaños muy distintos.

A esta altura de la adición de granulante y de agitación, la masa tiene aspecto de humedecida, y si se mira más de cerca se

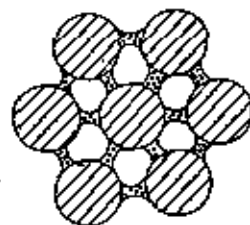


FIG. 47.21. Estado pendular de la granulación por vía húmeda (55).

verá que lo que realmente está humedecido es el centro y la superficie. Pero la adición de granulante por medio de pequeñas porciones y la remoción constante de la masa (amasado o bien fluidización, ver después), engendran la etapa de crecimiento, en que intervienen tres mecanismos:

- Los gránulos más grandes se fracturan en unidades menores, pero abiertas, captando las partículas más pequeñas y engendrando así nuevas unidades gruesas.
- Gránulos pequeños o discretos se unen para dar unidades mayores.
- Partículas de polvo no atrapadas previamente son captadas por gránulos pequeños, los que a su vez, como queda dicho, se pueden unir para engendrar estructuras mayores.

Estos mecanismos suponen que la adición de solución granulante es progresiva y se hace bajo malaxado o fluidización. Si se sigue añadiendo la solución acuosa de macromolécula, se engendran los estadios de adhesión funicular primero, y luego, con más líquido disponible, el de adhesión capilar (Fig. 47.22).

Defecto común especialmente para el caso de lechos hidrófilos, es la adición de exceso de líquido granulante. Se engendra así un

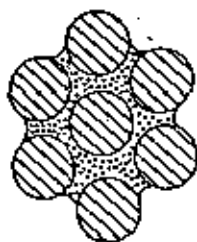
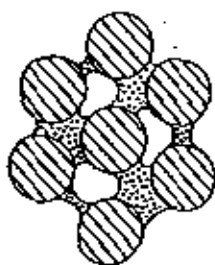


Fig. 47.22. Estadios funicular y capilar de granulación (35).

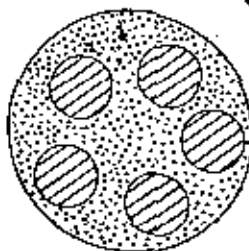


Fig. 47.23. Estado final de la granulación húmeda (suspensión) (35).

lado en que las partículas quedan incluidas en el sol de granulante (Fig. 47.23.).

Esta etapa debe evitarse, ya que se produce fácilmente disolución de los materiales hidrosolubles y si se prolonga el malaxado de incorporación de solución y luego se extiende indebidamente el tiempo de secado (hay agua de más), se producen consolidados de cristalización que engendrarán gránulos excesivamente duros y frágiles al extremo del límite de elasticidad.

Se emplean diversos tipos de aglutinantes.

— Granulantes por Humectación

Cuando el material es hidrófilo, se esferoniza bien o contiene algún componente soluble en el líquido de humectación, se emplean líquidos puros: agua, alcohol, agua-alcohol, jarabes (de glucosa o azúcar, de 25 a 50%).

Con estos granulantes es crítico un fenómeno que, si bien se presenta también con los otros, no tiene la importancia y rapidez que manifiesta con estos líquidos. Tal es la disolución de un material soluble, la cual será escasa si el tiempo de mezclado para granular es corto, pero será importante si se prolonga ese tiempo: al secar, se producirá la cristalización del hidrosoluble y en el segundo caso (mezclado excesivo) será masiva, quedando el gránulo final formado por el cristal englobando las partículas de los otros materiales que no eran solubles. Dicho gránulo se fragmenta al ser comprimido.

— Granulantes por Aglutinación

Se emplean macromoléculas hidrodispersables, y se distinguen por su capacidad para formar una película sólida

y elástica. A menudo se usan solas, pero a veces se combinan dos, o bien se aplican asociadas a un batotoma (casi siempre laurilsulfonato de sodio).

Los más efectivos son los polielectrolitos. Los que son geles simples (caso del almidón) carecen del poder aglutinante energético que a veces es necesario en las formulaciones ricas en aerófilos.

- **Almidón.** Se emplea para comprimidos en que se exige una desintegración rápida. No tiene más que poder ligante, la película de almidón carece de plasticidad. Cuando la fórmula es rica en aerófilos se le puede combinar con cantidades variables de acacia, PVP, o gelatina, ya sea mezclando ambos mucilagos o bien incluyendo en la mezcla de polvos los otros coloidógenos; cada formulación tiene técnica peculiar que los ensayos de preformulación determinarán. Debe acotarse que el almidón sólo confiere a los comprimidos finales cierta tendencia al hojaldrado (*capping*). El almidón aglutina en forma de engrudo; 5%, 7% y 10% son las concentraciones usuales, en especial la última. Debe desleírse previamente el almidón en su peso de agua fría, eliminando todos los grumos por agitación intensa, seguida de colado, se vierte luego sobre el resto de agua que estará caliente, con agitación a baja velocidad. El almidón incorporado en esta forma dificulta la desintegración precoz del comprimido.

- **Goma arábiga (acacia).** Muy utilizada para comprimidos bucales y losanges. Es un ácido urónico (aldobiónico + galacturónico) parcialmente salificado (Ca, Mg, K), soluble en el agua, insoluble en el alcohol. El mucilago (35-50%) tiene su viscosidad máxima entre pH 5 y 9, fuera de ellos decrece mucho. Tiene inconvenientes, algunas solventables:

- poses oxidasa (para destruirla se calienta el mucilago 1 h a 100-120°C. Resulta así la goma desenzimada) (Pharm. Helv.);
- es susceptible a la descomposición microbiana (para evitarlo se añade 0.5% de benzoato de sodio);

- es incompatible con aminas aromáticas (incluso alcaloides), pues intercambia;
- es incompatible con metales pesados y con alcalinotérreos, así como también con gelatina (en algunas áreas de pH);
- no es un preparado duplicado siempre de iguales características, y el mucilago debe prepararse en el momento, ya que con el tiempo tiende a eliminar ácido.

Se emplea al 10-20%, a veces, como en el caso de losanges, reforzado con goma en polvo (suspensión). Los comprimidos que tienen acacia se endurecen mucho con el tiempo.

- **Gelatina.** Los granulados confeccionados con gelatina tienen excelente elasticidad, y valores de fragmentación muy altos. Es por ello que se emplean tan frecuentemente. El energético forjado que engendra obliga casi siempre, a utilizar a posteriori un buen desintegrante.

Hacia 1935, Tice demostró que la gelatina comercial puede ser de dos tipos. La distinción radica no sólo en el método de tratamiento de la materia prima destinada a su fabricación (ver Cápsulas), lo cual engendra las gelatinas A (tratam. con HCl) y la B (tratam. a la cal), sino también en las propiedades.

De importancia para nuestro fin es que según sea A o B, la gelatina tendrá un punto isoelectrico diferente. Las soluciones acuosas de gelatina, en su P.I., son fácilmente flocculables, tienen una viscosidad mínima y carecen de las propiedades físico-químicas necesarias para que sean un buen aglutinante. Además, según el P.I., será la polaridad de la molécula y las compatibilidades e incompatibilidades. En la Fig. 47.24, se ilustran varias consecuencias del P.I., diferente de las gelatinas.

Los P.I., son respectivamente de 7-8.3 para la gelatina A y de 4.7-5.2 para la B. Varios hechos se deducen del análisis de la Fig. 47.24. Es posible que usando dos lotes de gelatina diferentes para una misma fabrica-

296

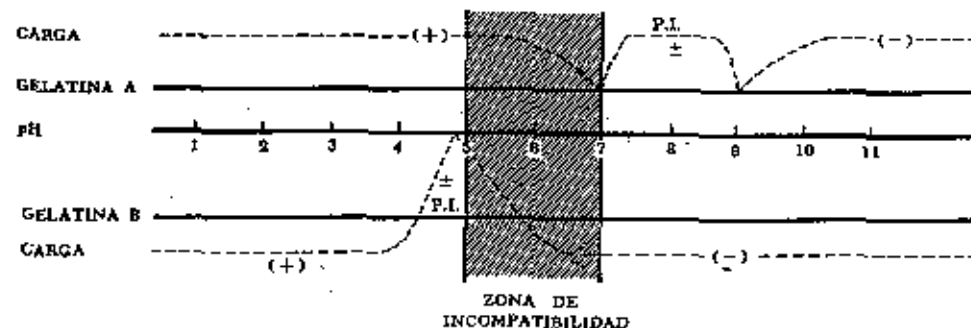


Fig. 47.24.

ción nos hallemos que, entre pH 5 y 7 por tener cargas distintas, formarán coacervato y no serán útiles para granular, aunque en apariencia mojen y empaquen los lechos de polvos. Trabajar con gelatina aniónica, es decir, con carga (-) aparea una viscosidad mínima, incapacidad de formar monocapa e incompatibilidad con los polielectrolitos y materiales cargados positivamente.

Por tales razones, las soluciones de gelatina para granular que se emplean son aciduladas de preferencia. Se emplea ya sea clorhídrico o bien tartárico; de esa forma eliminamos la posibilidad de estar cerca del P.I. y tenemos una solución de gelatina catiónica.

Otro dato de importancia es el poder gelificante, medido comercialmente en grados "bloom" y que informa sobre la fuerza cohesiva del gel y el grado de reticulación intermolecular. También importa la viscosidad, ausencia de metales pesados y el conteo microbiano. Las farmacopeas importantes traen datos de análisis que es útil consultar. El comportamiento reológico de la gelatina es estudiado por Houwink (20), los aspectos generales de la gelatina se ven en Anfinsen y otros (56), Idson y Braswell (57), y en Cox (58).

Como dijimos, la gelatina presenta incompatibilidades varias, algunas a recordar: taninos, formaldehído, goma arábiga para la no tratada con H^+ , etc. Las altas concentraciones salinas o alcohólicas, las sales de Mg

y otras, son capaces de precipitarla.

Las soluciones deben hacerse hinchiendo primero la gelatina en agua, de preferencia ácida (3% de clorhídrico o tartárico 1 N), y luego de 24 h (¡heladera!) calentando para dispersar bien. Un calentamiento excesivo hidroliza la gelatina y la inutiliza, detalle de importancia, ya que para granular se emplean concentraciones altas que es necesario aplicar en caliente.

Las concentraciones usuales van del 5 al 10%, usándose como coadyuvante un conservador (nípas, benzoico, etc.), a menudo un ácido y a veces un 1-3% de aerosil.

Otros Aglutinantes

Los tres ejemplos anteriores los hemos analizado en especial para ejemplificar el hecho que todo material a emplear en aglutinación —o en cualquier otra operación de incremento de tamaño— tiene que estudiarse en su comportamiento fisicoquímico para poder prever su utilidad final y para remediar los problemas que aparezcan ulteriormente. Es por ello que enlistamos otros aglutinantes con frecuencia utilizados con la recomendación que, de llevarse a la práctica, el lector se informará ampliamente sobre su química y fisicoquímica.

Según la necesidad, posibilidad y datos de la experimentación previa, se llegará a utilizar con el tiempo:

- goma tragacanto
- agar-agar
- pectina

- derivados de celulosa (metil, etil, carboximetilcelulosa Na, etc.)
- alginato de sodio
- dextrinas
- zeína
- polivinilpirrolidona (PVP)
- alcohol polivinílico
- carboxipol
- polietilenglicoles 4 000 y 6 000
- silicatos coloidales: bentonita, caolín, hectorita, etc.

F. Desintegrantes

La compactación de los gránulos no puede ser definitiva para el caso de los comprimidos de uso medicinal o alimentario; lo es para los industriales (cerámicas, pulvimetalurgia, plásticos, etc.). Por tanto, los comprimidos que nos interesan, deberán disgregarse al ponerse en contacto con los líquidos que se espera sean sus agentes de resolución farmacológicos (agua, líquidos de boca, saliva, jugos gástrico e intestinal, secreción vaginal, etc., según el caso). Esa resolución se hace a unidades menores —los gránulos— los que a su vez deben desleírse a las unidades de polvo que los forman.

Todo este proceso requiere, por lo tanto, proyectarse con anticipación de acuerdo a la finalidad de la medicación, y el comprimido formularse en consecuencia. Toda desintegración se hace normalmente por imbibición en los líquidos, no por atrición; a veces se pulverizan previamente los comprimidos por parte del paciente o el personal de enfermería, pero tal conducta es extemporánea y fuera de los cánones normales.

Aquí el factor tiempo es fundamental, y los métodos convencionales de medir la desintegración, en realidad miden in vitro y en condiciones tipificadas, el tiempo en que los comprimidos se resuelven a gránulos al ponerse en presencia de líquidos de prueba (véase 47.8. Normas y Ensayos). No hay método o dispositivo que mida tiempo en una forma comparable a lo que sucede en el organismo, y ésta es la principal dificultad que existe en la experimentación en este campo.

La velocidad de desintegración depende del fármaco. Los comprimidos para uso bucal, las losanges y las lingüetas, los de absorción sublingual, tienen que exhibir una desintegración lenta y un tiempo total grande. La aspirina y otros fármacos de su tipo,

se ingieren dispersándose primero en un vaso con agua; por tanto, deben disgregarse muy rápidamente. Por el contrario, fármacos en que interesa una absorción completa, la forma correcta de administrarlos es colocar el comprimido sobre la lengua y pasarlo entero con un sorbo de agua o líquido de boca compatible; en tal caso la disgregación no puede ser inmediata, los restos de gránulo que quedarán en la boca puede que molesten al paciente y sean salivados fuera, con el resultado que la posología ingerida sería inferior a la intentada, tal es lo que sucede con sulfonamidas, antidiabéticos, cardiotónicos, antibióticos, etc.; en estos casos la desintegración será de un lapso moderado, pero no inmediata.

Por último cabe destacar, una vez más, que la desintegración constituye uno de los puntos fundamentales de la biodisponibilidad de un fármaco vehiculizado como comprimido (ver Cap. 69), y también resaltar que es posible que interese que la liberación de las sustancias activas sea gradual y progresiva; es la biodisponibilidad programada, de la cual se ocupa el Cap. 61, Formas Farmacéuticas de Acción Prolongada. Una liberación tipo topográfico puede que interese en algún otro caso; es así que hay comprimidos gastroresistentes, con desintegración programada para realizarse en el intestino; este argumento será estudiado en detalle más adelante (véase Coberturas).

Son varios los factores que influyen en la velocidad de desintegración de un comprimido. Holstius (59) hace años demostró que hay una interacción entre los fármacos, los aglutinantes y las sustancias añadidas como desintegrantes. Otros factores que influyen son el tamaño de los gránulos y su porosidad, naturaleza y cantidad de lubricantes añadidos (en general éstos son hidrorrepelentes), así como también la velocidad de compresión y la presión total de compactación. El problema aparece complejo en apariencia; en la práctica, la adición de almidón a los gránulos, previamente a la compresión, es el método clásico para producir la desintegración del comprimido final, la misma sencillez y comodidad de la solución ha retardado algo la investigación en esta área de la compactación.

Gross y Becker (60) pusieron en evidencia una relación estrecha entre la dureza del comprimido y el tiempo de desintegración, aunque tal relación no es lineal. Higuchi,

Flowe y Busse (22) deducen que el logaritmo del tiempo de desintegración de un comprimido varía en función directa con la presión de compactación; Lowenthal (61) cita más de 30 referencias que avalan el hecho que a mayor compresión mayor tiempo de desintegración. Empero, además de la presión, influye notoriamente la porosidad. Para comprender en forma cabal cómo lo hace, debemos adelantar que hoy se admite que la desintegración del comprimido en presencia de líquidos orgánicos a 38°C es debida al hinchamiento (*hidrosintasia*) de las partículas de almidón desintegrante. La presión de solvatación — formación de celda de hidratación — es tan grande que destruye los forjados, desintegrando así el comprimido. Es clásico que los antiguos quebrantaban las rocas colocando una cuña de madera bien seca, que luego mojaban.

Este mecanismo, que fuera adelantado por Berry y Ridout (62) ha recibido amplio aporte experimental (63-65). Explica el hecho anómalo que se observó en algunos casos de disminución del tiempo de desintegración al aumentar la presión. En efecto, con baja presión, quedan espacios intergranulares grandes y los granos de almidón se hinchan sin causar efecto destructivo en los forjados, por tener espacio suficiente para hacerlo; al aumentar la presión, la porosidad disminuye notoriamente, y el hinchamiento o hidrosintasia del almidón cumple su efecto de separación de los granulos forjados.

De todos estos estudios, así como de la experiencia diaria, se deducen varios hechos a tener en cuenta en el empleo y formulación de un desintegrante:

- Los comprimidos con mucho material hidrosoluble, por tener alta presión de disolución, si bien se desintegran totalmente, lo harán en forma lenta. Debe añadirse un desintegrante insoluble en el agua.
- Los granulos hidrófilos facilitan grandemente la acción de los desintegrantes, no así los aerófilos. Por ende, se preferirán los diluyentes hidrófilos.
- Los lubricantes (ver más adelante), que son hidrorrepelentes conspiran contra la desintegración: se reducirán al mínimo indispensable.
- Se estudiará para cada formulación la concentración de desintegrante y presión de compresión más adecuadas para

concihar el tiempo de desintegración y dureza.

Los desintegrantes ensayados son numerosos. Quedan pocos útiles y baratos. Un método de desintegrar el comprimido es hacerlo efervescente: carbonatos y bicarbonatos, conjuntamente con ácidos (tartárico, cítrico, benzoico, fosfatos ácidos, fumárico, etc.), en presencia de agua rinden dióxido de carbono que produce una disgregación "explosiva"; a veces la misma fórmula del comprimido es efervescente (sacarina ácida + NaHCO_3). Una alternativa es añadir NaHCO_3 solo, que con el HCl del estómago produce un efecto semejante aunque no tan rápido y enérgico. El inconveniente de los efervescentes es lo riguroso de su preparación (ver más adelante).

Lo más corriente es utilizar un material que rodeando los granulos forme una película continua: almidón seco (hasta 5% de la formulación), veegun, caolín, alginato de calcio, ácido alginico, agar, celulosa microcristalina (Avicel[®]), resinas (Amberlites IRP 88), etc., aunque algunos de ellos tienen limitaciones; así la celulosa microcristalina es sensible a la humedad, y las resinas tienen capacidad potencial de retención de moléculas ionizables de carga positiva, y finalmente los líquidos orgánicos no podrán lavar algún fármaco retenido por intercambio iónico.

Dos detalles finales deben tenerse en cuenta: el almidón desintegrante se desecará a baja temperatura, secado a 100°C pierde mucho de su cualidad de hincharse; el otro es que la adición debe hacerse al final, antes de comprimir.

G. Lubricantes

En el análisis que hemos efectuado previamente sobre los aspectos físicos de la compresión, pudo apreciarse que existen problemas de fricción, de naturaleza múltiple, en las distintas fases del ciclo ilustrado en la Fig. 47.16. En la tolva de alimentación, los granulos deben fluir por la parte inferior en forma libre, hay fricción sólida entre gránulo y gránulo que hace perder carga gravitacional al gránulo y, por tanto, fluir erráticamente; es una primera parte del problema fricción en la confección del comprimido.

En las deducciones que se extrajeron del análisis de la Fig. 47.19, surge que bajo la presión P_m la lubricación intergranular debe ser adecuada para que la transmisión de

fuerzas se haga en forma instantánea en todas las direcciones de fuga. Al finalizar el ciclo de P_m , la presión es máxima: el comprimido no deberá adherirse ni a la matriz ni a los punzones, y al iniciarse el ciclo IV de la Fig. 47.16, la ascensión se efectuará sin fricción, se pena de quebrar el comprimido. Por tanto, el comprimido terminado-metal es una segunda parte del problema fricción.

Pero al terminarse la secuencia, V de la Fig. 47.16, la elevación del punzón inferior hasta aflorar revela la existencia de la fricción metal-metal (punzón-matriz); ya se había planteado previamente en II de la misma figura, al ingresar a la matriz el punzón superior.

Los trabajos clásicos mencionaban genéricamente los lubricantes para comprimidos. La discriminación de los tres tipos de fricción y la nomenclatura adecuada es debida a los trabajos de Münzel y Kagi (9, 10). De igual manera la escuela de Higuchi ha realizado contribuciones de importancia (26, 27, 66). Cada tipo de fricción requiere un agente antifricción adecuado, y así tenemos:

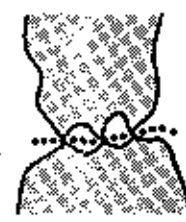
- deslizantes. Permiten el flujo gránulo-gránulo;
- lubricantes propiamente dichos. Resuelven la fricción metal-metal (punzones-matriz);
- antiadherentes. Para anular la fricción comprimido-metal.

Empíricamente, un oído educado es capaz, frente a la máquina de comprimir, de distinguir los tres tipos de fricción, pero la aproximación racional al problema requiere que examinemos de manera sucinta, el problema de fricción en su concepto más alto; una fundamentación más amplia puede consultarse en Bowden y Tabor (78).

La fricción se rige por varias leyes, siendo las fundamentales las de Amontón:



FRICCIÓN FLUIDA



FRICCIÓN LIMINAR



FRICCIÓN SÓLIDA

Fig. 47.25. Tipos de fricción entre sólidos.

— La fricción es independiente del área de contacto entre los sólidos (si el lector empuja este libro sobre la mesa, la fricción es la misma esté el libro acostado, de canto o parado).

— La fricción es proporcional a la carga entre las superficies. (La fuerza a aplicar para mover el libro es siempre la misma en las tres posiciones, por ser siempre igual el peso del mismo; la carga es máxima estando parado — mínima superficie de contacto.)

Entre sólidos podemos distinguir tres tipos de fricción (Fig. 47.25).

La fricción sólida se da entre dos sólidos en contacto, sin lubricante entre las superficies contactantes; la fricción laminar o límite acontece cuando una capa fina, a menudo monomolecular, separa las superficies de contacto y la fricción fluida es el estado en que un lubricante separa las dos superficies y la resistencia al movimiento la opone el lubricante mismo.

Los granulos para comprimir son de superficie irregular, y las salientes son el único contacto entre ellos. Por su parte, la matriz y los punzones — que son de acero — están cubiertos de una capa de óxido, firme, de aproximadamente 100 Å de espesor, y su superficie, si bien es mucho más regular que el gránulo, a ella — con sus crestas y valles — se calcará el borde y las caras del comprimido final.

El tipo de fricción con la que debemos lidiar al compactar es la liminar. Los granulos se apoyan entre sí por unos pocos puntos de contacto, y en ellos la presión de deslizamiento alcanza valores muy grandes, produciéndose altas temperaturas instantáneas. La lubricación a proporcionar estará acorde con estos hechos. Para el caso de la lubricación fluida — como es el de máquinas, ejes, etc. — las características físicas del lu-

292

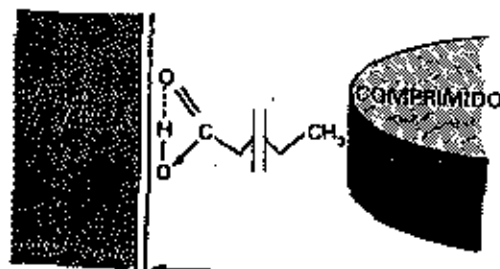


Fig. 47.26. Orientación de la molécula de ácido esteárico entre dos superficies de polaridad diferente (matriz-punzón vs. comprimido-granulado).

lubricante son de suma importancia, en especial su viscosidad, densidad, etc. En la lubricación límite, las cualidades fisicoquímicas predominan, en importancia, sobre las físicas. Entre éstas, la más interesante es la polaridad de la molécula que se orientará (tener presente que la película suele ser monomolecular) según una distribución definida por su constitución química (Fig. 47.26.).

Entre los adyuvantes antifricción en la manufactura de comprimidos pueden citarse:

a. Deslizantes

En varios párrafos de las secciones anteriores nos hemos referido al problema del flujo de los granulados, especialmente al de su fuga por el orificio inferior de una tolva o silo. Los deslizantes aseguran flujo uniforme y rápido del lecho granular. Se emplean a una concentración entre 1 y 3% del total, y los más utilizados son: almidón seco, almidón-óxido de magnesio, benzoato de sodio,

ácido bórico polvo (comprimidos parafarmacéuticos), en algunas formulaciones también el talco (éste tiene función dual).

b. Antiadherentes

Impiden que el comprimido se adhiera a la matriz o a los punzones. Dada la naturaleza de la deformación (plástica) de los granulos, el material del comprimido tendrá tendencia a fluir dentro de los defectos, anfractuosidades, crestas o valles que tengan las partes metálicas del recinto en que se compacta. Por lo tanto, su tendencia es a "separarse" en tales estructuras, y los antiadherentes tienen por fin disminuir al mínimo posible este fenómeno. Se emplean el talco, almidón de maíz, estearatos (Ca, Mg, Zn, Al), leucina (para comprimidos hidrosolubles), etc., en este orden de preferencia. Como vemos el talco es deslizante y antiadherente, y es la razón por la cual los lubricantes empíricos, que abundan en la elaboración de comprimidos, ante un problema de compactación, acuden a él.

c. Lubricantes Propiamente Dichos

Facilitan el juego mecánico de las piezas metálicas (punzones-matriz), y se acude a la parafina, manteca de cacao, tégol, grasas hidrogenadas, escualano, ácido esteárico, carboceras, triacetina, grafito, etc., según la naturaleza del material a compactar.

Como son varias las sustancias que tienen función múltiple, en el cuadro adjunto se intenta calificar las cualidades, para que sirva de guía:

COMPARACION DE ACTIVIDADES

	Antiadherente	Deslizante	Lubricante
Estearatos (Ca, Mg)	++	-	++++
Parafina	++	-	++++
Acido esteárico	++	-	+++
Talco	+	++++	++
Almidón seco	++++	++++	-
Carbowax 4000	++	+++	+++

Se deduce que para emplear un lubricante, debe conocerse cuál es el problema; la adición de algo de talco eventualmente permitirá salir del paso, pero el problema real quedará sin conocer.

Los lubricantes de comprimidos se emplean en concentraciones bajas, del 1 al 5%, y la secuencia de adición es: estando la granulación pronta para comprimir, se añadirán primero los desintegrantes, luego los desli-

zantes, y por último los lubricantes-antiadherentes. Debe tenerse presente que algunos de estos materiales son hidrófobos y conspirarán contra una rápida velocidad de disolución o desintegración; estarán pulverizados a grado micrón. Jones y Pilpel (15) incluso dan fórmula guía para que —en función del diámetro promedio del gránulo a lubricar y del lubricante— se pueda calcular el porcentaje a añadir:

$$\text{lubricante \%} = \frac{2\pi d_1(d_1 + d_2)^2}{(d_2)^2 \times 30.5} \times 100$$

en donde d_1 es el diámetro promedio del gránulo y d_2 el del lubricante. Como hay varias constantes, podemos simplificar a

$$\text{lubricante \%} = \frac{d_1(d_1 + d_2)^2}{(d_2)^2} \times 362.77$$

Así por ejemplo, para un gránulo de 200 μ m, y un lubricante de 2 μ m, resulta que habrá que usarlo al 3.7%.

Como el talco es el multuso más socorrido, debemos advertir que una vez comprimido pierde muchas de sus cualidades; esto puede suceder al usarlo en los métodos de doble compresión, o al tratar de rehacer comprimidos defectuosos.

Para el caso de los efervescentes, se requieren lubricantes que sean hidrosolubles, y se dispone de cloruro de sodio, acetato o benzoato de sodio, leucina, carboceras, etc.

Finalmente cabe señalar que el tercer tipo de ingrediente que nos propusimos estudiar al comienzo de esta sección —el agua— puede funcionar en numerosas ocasiones, y en condiciones que veremos, como agente lubricante.

H. Agua

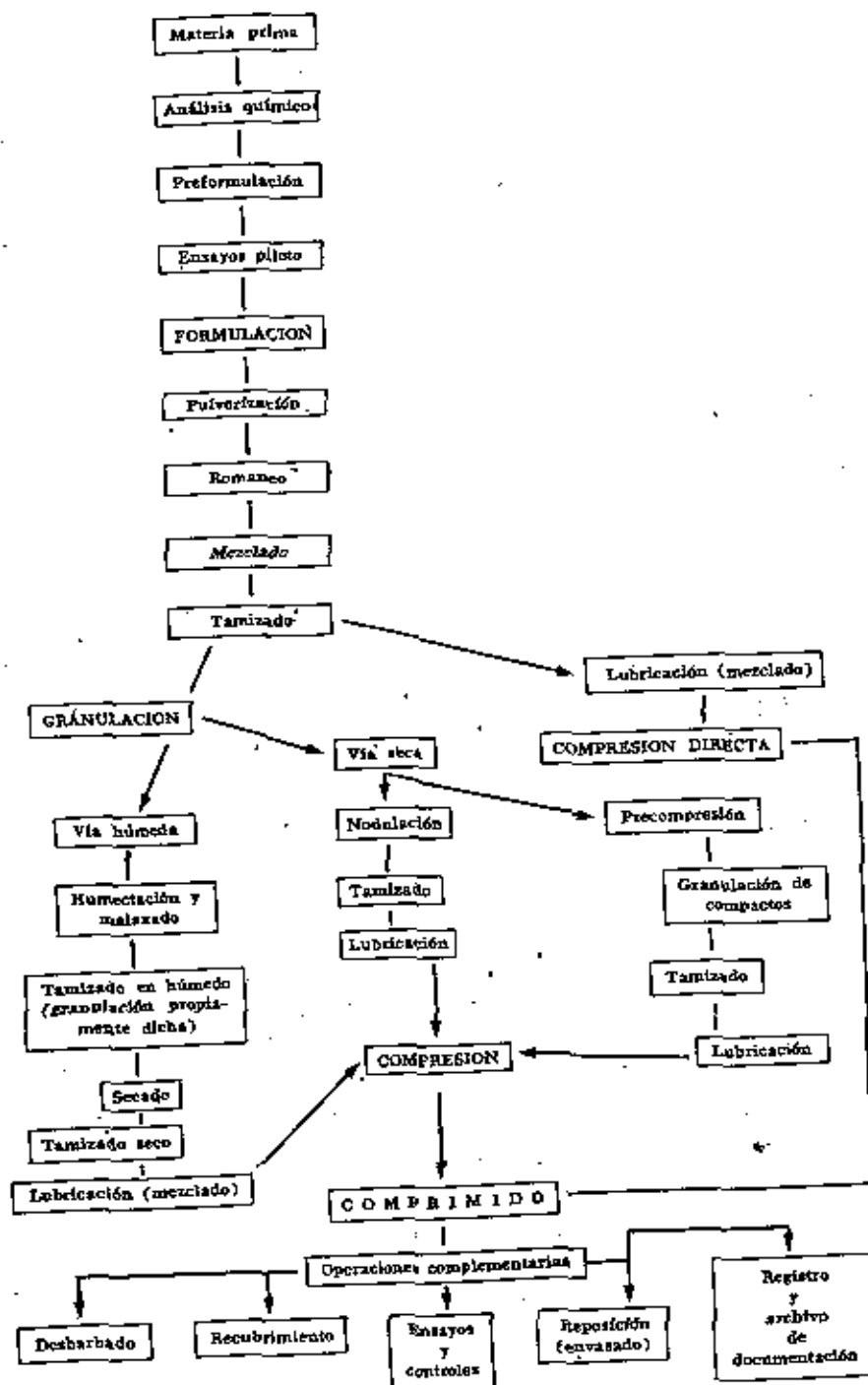
El tercer tipo de material que integra un comprimido, y que debemos examinar someramente, es el agua. Por tal, entendemos aquí el agua residual o humedad, así como la posible agua de inclusión o de cristalización. La tendencia que posee H_2O para adherirse sobre las superficies sólidas en forma tenaz y modificar el comportamiento reológico de los lechos sólidos, le dan una relevancia que en general no se ha estudiado sistemáticamente. Una vista del tema se hallará en el trabajo de Griffiths (67).

Es un hecho de la diaria experiencia que los granulados excesivamente secos no comprimen bien o lo hacen con dificultades. El agua de un granulado que comprime puede provenir de varias fuentes. Puede ser agua de cristalización de algún componente, puede ser humedad residual de una granulación por vía húmeda, o bien puede ser humedad de equilibrio, captada de la atmósfera (Secado, Cap. 27). Trabajando en condiciones rigurosas, hay un contenido acuoso óptimo para la compresión. Fue Würtzen (21) quien publicó sus hallazgos iniciales al respecto, trabajando con una formulación para fenacetina. Para lograr una compresión adecuada observó que se requería un contenido en agua de 2.2-2.5%. Ulteriores trabajos confirmaron la importancia del agua. Analicemos los dos extremos. Sea un granulado con humedad excesiva —agua libre o bien, laxamente ligada, y en cantidad superior al 3%—; en la tolva se producirá una aglomeración de los granulos, formación de una torta coherente, con un flujo malo o nulo. En la matriz, un granulado húmedo no forjará y por difusión de agua vapor y agua napa no se producirá forjado ni lubricación; de la máquina sale una forma comprimida, pero se deshace a la menor manipulación.

Vayamos ahora al otro extremo, que es un granulado con, digamos, 0.3% de agua. El granulado en tolva, excesivamente seco, adquiere por acción del movimiento y roce una carga electrostática que conspira contra el flujo y que provoca finalmente segregación de mezcla por retención de finos. Cuando la carga es grande, incluso se compromete el flujo del lecho. En la compresión hay que acudir a altas presiones de forjado y a cantidades extras de deslizantes, aun así los resultados son inciertos.

El agua, en cantidad óptima en un granulado cumple una función de lubricante múltiple, reduce la fricción interparticular y al estado de gas napa le permite equilibrar la presión dentro de toda la masa (68). En este sentido la mejor agua es la de cristalización, ya que requiere temperaturas altas para descoordinarse, justamente las que ocurren en las zonas de fricción sólida (40, 68). Cada formulación debe analizarse en cuanto a la cantidad óptima de agua que debe poseer la granulación a compactar. Incluso, hay casos extremos (carbón, levadura) que comprimen sólo si están húmedos.

CUADRO 47.II. SECUENCIA DE OPERACIONES EN LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS



47.7. ESTUDIO DE LAS OPERACIONES

Una vez que los estudios sobre disponibilidad biológica de un medicamento (Cap. 69) indican la conveniencia de vehiculizar un fármaco en forma de comprimido, la secuencia de operaciones y las opciones posibles se pueden esquematizar como lo indica el Cuadro 47.II.

En este cuadro general de operaciones hay algunas que son principales y otras accesorias (previas y complementarias). Queda fuera de nuestro objetivo estudiar detalladamente todas ellas, circunscribiéndonos por lo tanto, a las principales (granulación, compresión) y a algunas accesorias a propósito con nuestro fin.

A. Ensayos Previos

a. Análisis Químico

Es de importancia la identificación cuidadosa de todos los materiales a utilizar, la cuantificación de su pureza y la calificación de grado medicinal, a los efectos de emplearlas en la elaboración de los comprimidos. Se complementarán tales estudios con los de comportamiento químico, en especial lo que tiene atinencia con las incompatibilidades: agua (¡decide el método de granulación!), adyuvantes (todos, cuidar saborizantes, aromatizantes y colorantes), oxígeno del aire, etc., que ayudarán en la estructuración de una preformulación lógica y sensata, descartando agentes auxiliares que finalmente engendren problemas.

b. Preformulación

Las premisas anteriores se pondrán a prueba en forma práctica, para lo cual, con los datos de posología se fija la cantidad de fármaco por comprimido. Esta es una elección capital, condicionada por razones farmacológicas; si el destino terapéutico del comprimido requiere media o cuarta dosis en alguna circunstancia, se reflejarán en una dosis determinada por comprimido, pero éste estará ranurado o marcado en cruz. Esta geometría deriva en la necesidad de maximizar la eficacia de los lubricantes y antiadherentes para evitar problemas de compresión con semejante material de estampado. Esta es sólo una ilustración de los problemas de la

preformulación. Otro problema es el de las incompatibilidades. Muchas de ellas son sutiles y se revelan en el análisis químico del comprimido terminado (descenso de la cantidad de fármaco que se colocó), que permitirá descubrir la acción deletérea del agua, oxígeno, intercambio iónico con algún ingrediente, etc. El ensayo biofarmacéutico tampoco debe faltar, v. gr. Tyrer (69) relata la interferencia que provoca sobre la absorción de la difenilhidantoina, el empleo del sulfato de calcio como diluyente.

Depurada la preformulación, se ha de acudir a los ensayos piloto.

c. Ensayos Piloto

Dan oportunidad de hallar las dificultades inherentes a la preformulación en materia de pulverización, mezclado, granulación, etc., así como en la compresión final. Con esta experiencia, debidamente documentada y protocolizada, se optimizará la formulación, la que se tomará por definitiva cuando pasen todos los ensayos químicos, farmacéuticos, mecánicos y clínicos.

B. Molienda y Mezclado

Las operaciones de pulverización y accesorias, ya se han analizado en capítulos anteriores. A ellas sigue el romaneo o pesada de los ingredientes. Debe realizarse en balanzas con registrador, de modo que el marbete impreso con los datos de romaneo pueda ajustarse al protocolo de elaboración.

El mezclado ya fue estudiado en detalle en los Caps. 32 y 44; ahí se plantearon los principales problemas que tiene la operación, y las soluciones plausibles para las diversas situaciones. Empero, en la elaboración de comprimidos el mezclado debe efectuarse en varias fases, como se desprende del flujo-grama anterior. Cuando se debe proceder a mezclar los polvos para su ulterior granulación utilizaremos mezcladores enérgicos, con intensa acción convectiva, de cinta o de doble sigma, o los de turbulencia tipo Lédige. En ellos una acción positiva dentro del mezclador nos permite ubicarnos en las condiciones estadísticas analizadas en el Cap. 44. Existe en el mercado toda una gama de mezcladoras de estos tipos, con rendimientos variables, desde los modelos de laboratorio de 5 l de capacidad, hasta varios miles; hay modelos discontinuos —procesan lotes de ta-

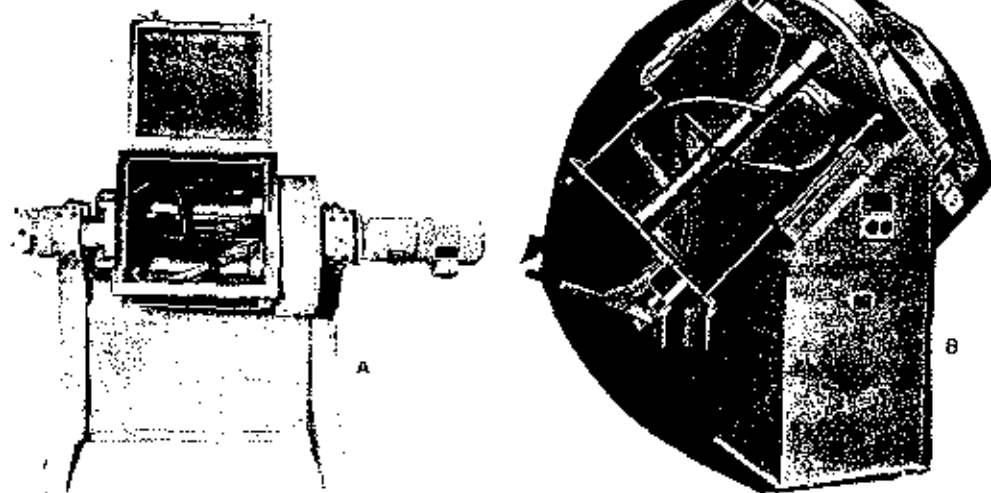


FIG. 47.27. Mezcladores para polvos tipo sigma.

maño predeterminado— y modelos en continuo, que permiten reducir los costos operativos, y que son aplicables para las grandes producciones (analgésicos, etc.). La Fig. 47.27 muestra —abiertos e inclinados— dos modelos de mezcladores discontinuos. El A es el clásico doble sigma que puede servir después como granulador, y por esa causa es preferido por muchas fábricas medianas. El B es fijo y como se puede apreciar, tiene un comando hidráulico para la descarga y opera por el sistema cinta-sigma; este sistema permite variaciones de interés (camisa de calefacción, vacío, etc.).

Pero una vez logrado el gránulo, deberá mezclarse con los desintegrantes y los lubricantes, ambos tipos presentes en forma de polvo. Se plantea entonces el problema que si utilizamos los mezcladores anteriores, la acción violenta destruirá muchos gránulos no necesariamente frágiles, y se engendrará una cantidad de finos inconveniente. El fino proveniente de la comminación de un gránulo, conspira contra la eficacia de los desintegrantes y lubricantes. Es por ello que conviene, en este segundo tipo de mezclado, emplear equipo que no tenga agitador interior y son de preferir los doble cono en V (A), los de tambor-rueda (B) o los rotocuboides (C), indicados en la Fig. 47.28.

C. Granulación

Según el esquema inicial, la mezcla de polvos puede granularse por medio de tres procedimientos: Uno por vía húmeda y dos por seca.

Por la ruta húmeda, se emplean las soluciones ligantes ya mencionadas (véase aglutinantes). Se ubica la mezcla de polvos (fármaco + diluyentes + absorbentes) en una malaxadora doble sigma, como la de la Fig. 47.27 o bien, en un granulador-mezclador planetario (Fig. 47.29) tan común en la industria de la panificación.

Estos mezcladores-granuladores tienen un bolo inferior removible, que una horquilla ajusta y deja firme. El agitador tiene velocidad variable y movimiento planetario; es de varios tipos: agitador jaula, ancla, etc., tanto la velocidad como el agitador dependen de la carga, tipo de solución ligante, etc.

En los últimos años se han desarrollado otros tipos, así veremos al analizar el secado, los de lecho fluidizado, que sirven igualmente para granular, así como los granuladores en torbellino, tipo Diosna o Lédige, de gran rapidez de trabajo. En tales equipos es posible la microgranulación, desarrollada por el grupo Organon (70), el cual emplea cantidades reducidas de solución aglutinante, que distribuye de manera homogénea, sin

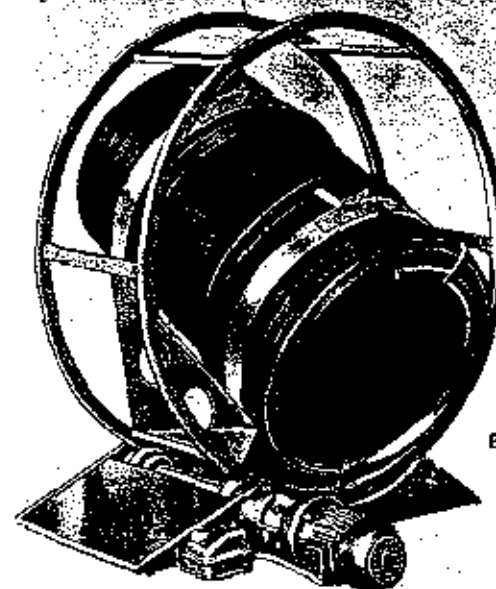
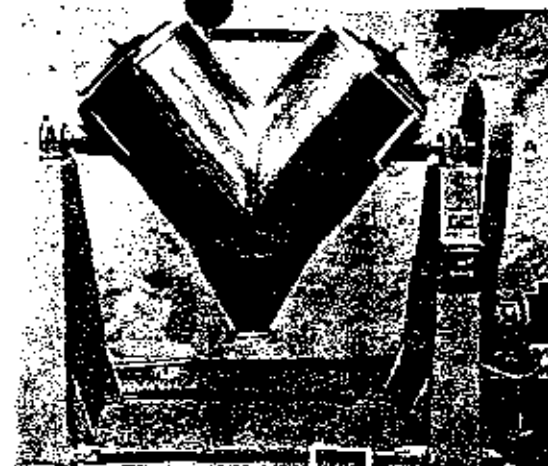
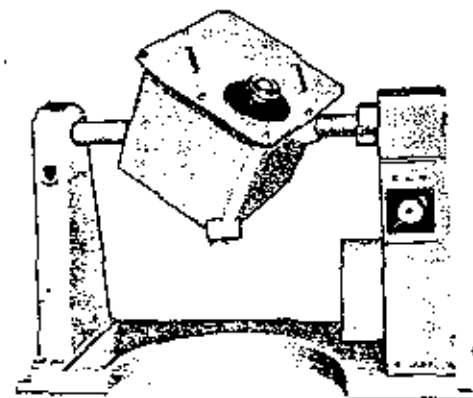


FIG. 47.28. Mezcladores para tamaño de partícula heterogénea.



producción de gránulos grandes, ni agregados secos ni puentes.

La operación de granulación húmeda se cumple añadiendo la solución ligante (agua con colodigénico; alcohol con PVP o bien PV-OH) en forma progresiva, con el malaxador en marcha. Ya se señaló la posibilidad de usar líquidos solos (véase aglutinantes). La tendencia del novicio es añadir líquido en demasía, la masa debe quedar casi seca y suelta al desagregarse con la mano.

Ovviamente, la granulación húmeda puede hacerse en forma manual para pequeñas partidas, pero este procedimiento no se recomienda para los estudios de formulación, ya

que el malaxado difiere de un método a otro, y la distribución de aglutinante es capital para fijar la cantidad del mismo a utilizar.

El mezclado en un reactor al cual puede hacerse el vacío permite, al eliminar las películas de aire, reducir sensiblemente la cantidad de solución aglutinante a utilizar, y el procedimiento lo usan de vez en cuando algunas industrias. Un perfeccionamiento fue aportado por Lachman y Suydam (71); en tales mezcladores a vacío es posible hacer llegar vapor de agua, la aglutinación en fase vapor permite utilizar cantidades mínimas de líquido para completar la aglomeración.



Fig. 47.29. Mezclador-granulador planetario.

En el momento actual, el método de granulación en lecho fluidizado es el más importante. Desarrollado por Wurster (72) para desecar, con aportes adicionales (72, 73) funciona como mezclador-granulador y desde luego secador. En la cámara en que el lecho se fluidiza se "atomiza" la solución aglutinante; de la velocidad de adición de tal solución depende la granulometría de los agregados obtenidos (véase Cap. 29, Fluidización).

La granulación por vía seca puede hacerse efectiva por nodulación o frito (ver Fig. 47.5), lo cual es corriente para las mezclas efervescentes. La mezcla de polvos se somete a la acción de la temperatura, ya sea por disolución de parte de algún componente en su agua de cristalización o por sinterizado térmico, se logra la unión de las partículas en una masa plástica, que aún caliente puede pasarse por tamiz, o bien dejar enfriar y pulverizar al tamaño conveniente.

El otro procedimiento por vía seca es la granulación por compresión. Ya se estudió previamente (véase cohesión) cómo aproximando dos partículas lo suficiente, se generan fuerzas de unión entre ellas. El método tiene su área de aplicación en el trabajo con fármacos sensibles al agua, al calor

o ambos. Se emplea la presión pura, ejercida ya sea por una máquina de comprimir, o por compactadores de rodillo. La mezcla de polvos (fármaco + diluyente) o bien el fármaco solo (aspirina) es forzada a la matriz de una máquina de comprimidos robusta. Ella estará equipada con un juego de matrices de gran diámetro ("medallones") y punzones planos. Se trabaja a baja velocidad, empleando la presión apenas suficiente para compactar la masa, no más; la presión excesiva puede ser contraproducente. Se logra un compacto (medallón), a menudo muy imperfecto — slug = briquette, el cual tamizado en seco dará el granulado. Los fines resultantes deben reciclarse a compresión.

Este método aparenta ser superior al de granulación húmeda. Prescinde de soluciones, malaxado y secado y de todos los inconvenientes que tienen de por sí estas operaciones, o que pueden engendrar en los materiales. Empero, analizando la teoría de la compresión, se deduce que la presión de formación de medallones y gránulos vía seca deberá ser superior a la de compresión final para lograr el comprimido; de otra manera, se destruiría el granulado obtenido por cohesión pura. Como consecuencia de usar una presión de granulación alta, el tiempo de disgregación de los gránulos será prolongado, pudiendo aparecer problemas de biodisponibilidad o de intolerancia gastrointestinal.

Las máquinas de comprimir que utiliza la industria para la granulación vía seca se dedican exclusivamente a ese fin, y como señalamos, deben ser robustas y sencillas, ya que son mecánicas de fuerza y no de precisión. Se acude a menudo a soluciones alternativas, tales como los compactadores de rodillos, cuyo principio de operación se ilustra en la Fig. 47.30.

Desde una tolva, un sinfín fuerza el polvo a pasar entre dos rodillos giratorios en sentido inverso. Los rodillos tienen en algunos modelos, las superficies labradas y están en aposición por sistema de empuje hidráulico; el polvo, obligado a pasar entre los cilindros, se transforma en una placa más o menos dura a la salida. La presión de un cilindro contra otro es regulable según la naturaleza del polvo. Algunos modelos tienen una cámara de desgasificación previa a la entrada a la conjunción de los cilindros. Este procedimiento es clásico en la industria del alimento, y fue Chilson (74) quien propuso su empleo para la industria farmacéutica, idean-

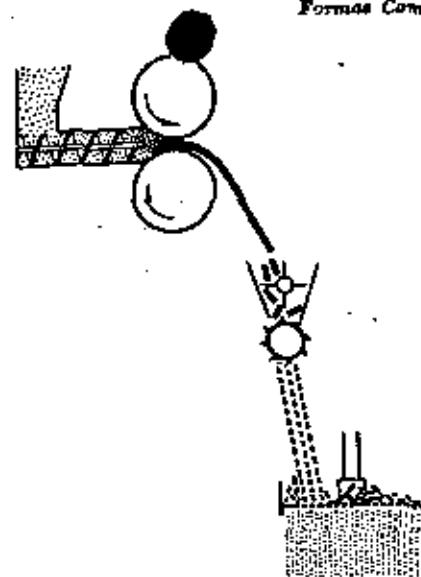


Fig. 47.30. Esquema de un compactador de polvos sistema a rodillos labrados.

do los primeros modelos. Tienen estos compactadores un elevado rendimiento horario y la ventaja sobre las máquinas de comprimir de no necesitar lubricante para el polvo o el compacto. Según esquematiza la Fig. 47.30, la tira continua es reducida por medio de dos granuladores en cascada, al tamaño de gránulo deseado.

Los compactadores tienen algunos inconvenientes, aparte de su costo. El principal es la necesidad de una gran regulación de la presión, ya que si es muy superior a la de compresión final, el comprimido terminado deja ver el gránulo previamente compactado en seco (espejos) en forma de escamas de gran brillo diseminadas en su superficie; tales espejos son de lenta disolución.

D. Tamizado en Húmedo (Granulación Propiamente Dicha)

Una vez producida la granulación debe imponerse un límite controlado a la agregación. Ello se logra forzando los compactos a través de una malla de acero inoxidable, o bien, por placas perforadas. Los métodos de granulación ya se han analizado previamente en su teoría y en sus resultados. Aquí nos debemos ocupar del material necesario para lograrlo. La solución mecánica más frecuente es el llamado granulador oscilante. Un

doble juego de palas dispuestas en dos rotores gemelos de distribución radial-hexagonal, producen un barrido alternante del granulado húmedo contra la malla de acero inoxidable. La malla es intercambiable, de modo que se pueden lograr diversos tamaños de granulado. La Fig. 47.31 ilustra un modelo corriente; las espigas del cuerpo están para recibir las bandejas en que cae el granulado.

Estos equipos rinden lo que en tal estudio previo llamábamos granulado tamizado o vermiculado. Hay disponibles aparatos semejantes a las picadoras de carne que laboran las masas humedecidas a través de un disco giratorio sobre el que se presiona la masa, o bien, un disco fijo sobre el que una pala

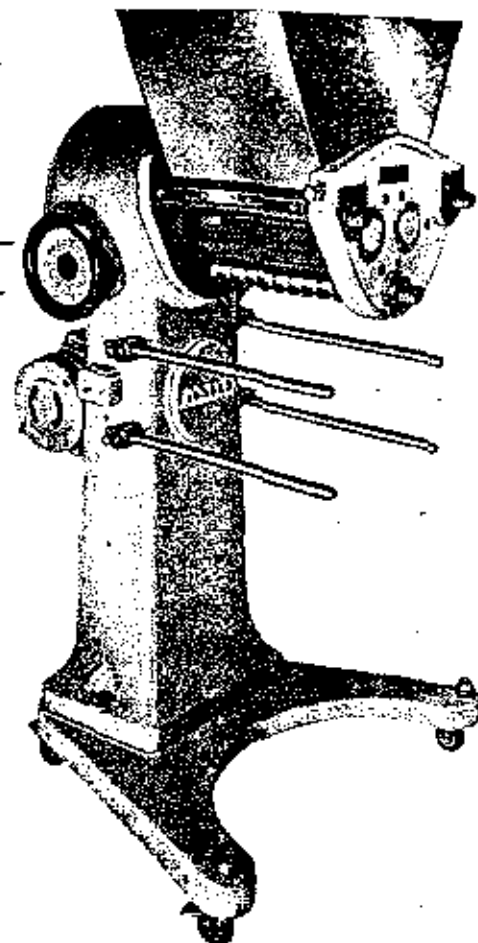


Fig. 47.31. Granulador oscilante.

barredora fuerza la masa; éstos son los granulados por disco perforado (véase Fig. 47.9). Los granulados sacudidos se logran casi siempre a mano, aunque los obtenidos por lecho fluido (véase Fluidización) se les asemejan en los caracteres físicos.

Por último, los granulados vía seca se deben reducir a tamaño por molienda gruesa. Por lo regular se emplean molinos de martillo tipo Mikropulverizer o Fitzpatrick, con la malla que corresponda al tamaño de gránulo deseado. Véanse los Caps. 31 y 44. Los finos molidos deben reciclarse a la compresora o al compactador.

E. Secado

En la vía húmeda de granulación debe eliminarse el líquido utilizado —generalmente agua— por medio de la evaporación. Detalles sobre los procedimientos y la teoría general pueden consultarse en el Cap. 27, Secado. Lo clásico es que los granulados húmedos se ubiquen en las bandejas de una estufa de cabina, del tipo ilustrado en la Fig. 47.32, ya sea sencilla o bien de colisa o vagoneta, que permite cargar las bandejas fuera de la estufa, y aprovechar al máximo su trabajo. Las bandejas deben ser de malla inoxidable, sobre la que se coloca una hoja de papel sulfito o kraft. Las dimensiones más convenientes son de 80 X 40 cm o bien, 60 X 60 cm, que admiten una carga promedial de 1 a 3 kg y pueden manejarse sin fatiga por personal femenino. La calefacción es preferible que sea combinación de vapor y electricidad, de modo que a la economía del primero se une la disponibilidad de la segunda, por las noches o en los fines de semana, en que las calderas del laboratorio generalmente cesan su trabajo.

Los detalles de aislamiento, construcción y distribución de bandejas para máxima circulación del aire caliente, etc., ya se han analizado en el citado capítulo. Debe señalarse que las granulaciones serán de preferencia hidrófilas —por los fundamentos ya señalados— de modo que la captación de líquido sea mínima y la desecación rápida. Cada fármaco tiene su temperatura óptima de secado, y en los ensayos de preformulación será un dato a determinar.

Una precaución importante en los desecadores de bandeja —estáticos— es la de quitar periódicamente el material de las bandejas. Si no se toma esta precaución se producirá segregación. En efecto, los gránulos a me-

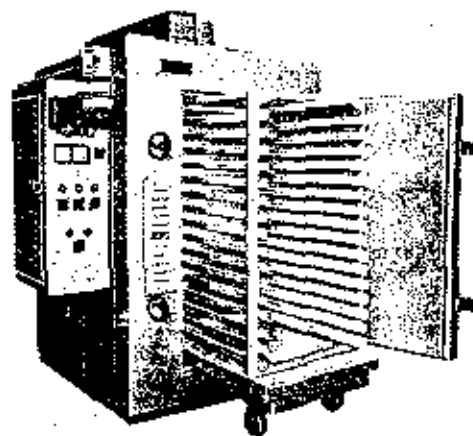
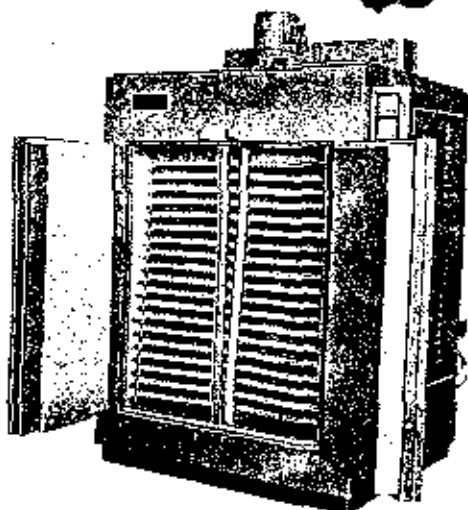


FIG. 47.32. Estufas para desecación de granulados. Modelo corriente y de colisa.

dio secar se comportan como un sistema de cromatografía, con un soporte (diluyente) y un líquido (agua) que hará emigrar los fármacos solubles a la superficie de secado que es hacia donde reclama líquido la succión secadora. Como resultado de un secado estático, entra en estufa un granulado homogéneo y sale uno heterogéneo y segregado. Ello obliga a volver a mezclar cuidadosamente, o lo que es mejor, hacerlo mientras se produce la desecación. Una práctica útil es también el cambio frecuente de posición de las bandejas durante la operación. En el caso

de los comprimidos, con colorante, la segregación es más notoria y de no proceder al movimiento de gránulos, resultará un comprimido moteado.

Soluciones alternativas al método clásico son el secado en equipos cinéticos: el cuerpo del desecador es móvil, son los doble como rotatorios, los rotatorios a vacío, etc. Cooper y cols., (75) han estudiado los factores que influyen en la elección de un secador farmacéutico y han pasado revista a los distintos tipos. Pero es sin duda el secador por lecho fluidizado el que más éxito ha logrado como alternativa a los procedimientos clásicos, máxime desde que, con ligeras modificaciones, el equipo es capaz de mezclar, granular y secar en un mismo aparato. Los reactores de lecho fluido se emplean desde hace tiempo en la industria del petróleo, pero fue idea de Wurster la construcción y puesta en marcha de los primeros lechos fluidos para desecar granulados; para una descripción adecuada véase el Cap. de Fluidización, así como Scott y cols., (76) y Wurster (72), como también Chilson (74).

La Fig. 47.33 ilustra un modelo Aeromatic sencillo y uno Glat para mezcla, granulación y secado; el equipo anexo (a la izquierda de este último), permite la cobertura o revestimiento de comprimidos. Otros modelos pueden apreciarse en el Cap. 29.

El principio de funcionamiento es sencillo: los sólidos son mezclados por fluidización, es decir dentro de un recinto, una cantidad controlada de aire ingresa y transforma el lecho sólido en uno fluido y en movimiento. La mezcla se moja por nebulización de la solución de aglutinante dentro de la cámara; el secado comienza de inmediato al continuar el acceso de aire, el cual se calienta previamente.

F. Compresión

Es la operación fundamental y dividiremos su estudio en varias partes:

- formatos, tipos y diseños de comprimidos
- maquinaria para comprimir y su operación
- problemas e inconvenientes en la compresión

a. Formatos y Diseños de Comprimidos

El formato de los comprimidos no es uniforme. Cada fabricante procura, en lo

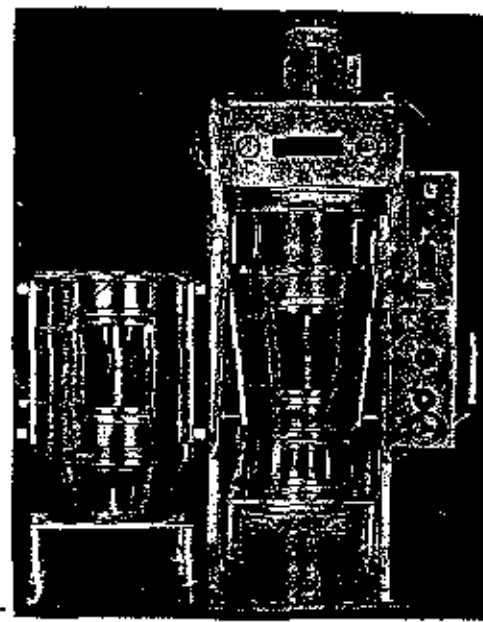
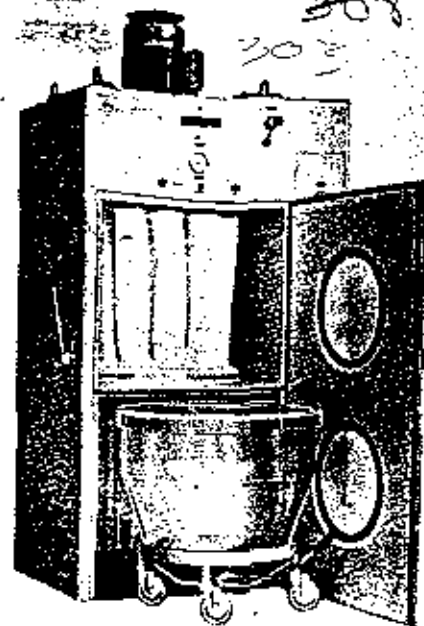


FIG. 47.33. A. Secador de lecho fluido Aeromatic. B. Mezclador-granulador-secador de lecho fluido tipo Glat.