



No. 05-130115- -00009-0000

Fecha: 2007-12-26 16:50:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 329 C.OINFORMACION Folios: 18

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 05-130-115

TÍTULO SOLICITADO: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UNA COMBINACIÓN DE DROSPIRENONA, ETINILESTRADIOL Y UN AGENTE SURFACTANTE ADECUADO QUE PRESENTA UNA HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN ASEGURADA PARA LA DROGA NO MICRONIZADA, PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN Y USO DE ESTA COMPOSICIÓN PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO."

PUBLICACIÓN: Gaceta 577 de 29 de Junio de 2007, número de publicación 93

SOLICITANTE: GADOR S.A.

PRIORIDAD: AR P04 01 04928 del 28/12/2004.

APODERADO: JORGE E. VERA VARGAS

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2º de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y

268
268

complementar la oposición presentada el 27 de Septiembre de 2007, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comedidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición referida, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

➤ En primer término, la combinación farmacológica de la reivindicación 1 y subsiguientes entre drospirenona y etinil estradiol, sus rangos de dosificación y su uso como alternativa anticonceptiva es reconocida y ampliamente estudiada dentro del estado de la técnica, tal y como lo demuestran varias publicaciones de carácter científico:

1. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen¹.
2. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen².
3. Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium³.
4. New Monophasic Oral Contraceptive Containing Drospirenone Decreases Premenstrual Symptoms⁴.
5. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 µg on premenstrual symptoms⁵.

¹ An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. (eng; includes abstract) By Parsey KS, Contraception [Contraception], **2000 Feb**; Vol. 61 (2), pp. 105-11; PMID: 10802275

² Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. (eng; includes abstract) By Krattenmacher R, Contraception [Contraception], **2000 Jul**; Vol. 62 (1), pp. 29-38; PMID: 11024226

³ Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium. (eng; includes abstract) By Lüdicke F, Fertility And Sterility [Fertil Steril], **2001 Jul**; Vol. 76 (1), pp. 102-7; PMID: 11438327

⁴ New Monophasic Oral Contraceptive Containing Drospirenone Decreases Premenstrual Symptoms. Fertility Weekly, **3/18/2002**, p18-19, 2p; (AN 11917026)

6. Evaluation of a Unique Oral Contraceptive in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder⁶.
7. Eficacia y Tolerancia de un Anticonceptivo Monofásico Oral con Estradiol y Drospirenona⁷.

De la misma forma, existen otros documentos que evidencian la anterioridad en la formulación y forma de dosificación de esta combinación farmacológica, tal y como se observa en la publicación internacional **WO 98/04268** publicada el 05 de Febrero de 1998 y titulada "ORAL CONTRACEPTIVE"; la patente americana **US 6,451,778** publicada el 17 de Septiembre de 2002 y titulada "ORAL CONTRACEPTIVE"; la publicación internacional **WO 02/094281** publicada el 28 de Noviembre de 2002 y titulada "MEANS AND METHOD FOR HORMONAL CONTRACEPTION"; la patente americana **US 6,667,050** publicada el 23 de Diciembre de 2003 y titulada "CHEWABLE ORAL CONTRACEPTIVE"; la patente europea **EP 1380301** publicada el 14 de Enero de 2004 y titulada "PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHINYL ESTRADIOL AND DROSPIRENONE FOR USE AS A CONTRACEPTIVE" (equivalente a la **WO 01/15701 A1** de marzo 8 de 2001) que permiten demostrar específicamente la combinación entre drospirenona y etinil estradiol en formulaciones anticonceptivas para administración oral tipo tableta, así como el uso de cantidades de dichos fármacos en rangos que incluyen los mencionados por la solicitud colombiana en trámite, en especial en las reivindicaciones 1, 3, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 28, 42 y 43, pertenece al estado del arte por obra de la anterioridad citada y se podría decir que carece por completo de novedad y nivel inventivo, puesto que las mencionadas anterioridades ya revelaban la misma composición conformada por un progestágeno como **Drospirenona** y un estrógeno como **Etinilestradiol** en rangos similares a los que se pretende patentar en la solicitud que nos ocupa, pues para el caso de la Drospirenona está presente

⁵ A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 µg on premenstrual symptoms. By: Sangthawan, Malinee; Taneepanichskul, Surasak. Contraception, **Jan2005**, Vol. 71 Issue 1, p1-7, 7p; DOI: 10.1016/j.contraception.2004.07.010; (AN 17245955)

⁶ Evaluation of a Unique Oral Contraceptive in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. By: Freeman, Ellen W.; Kroik, Robin; Rapkin, Andrea; Pearlstein, Teri; Brown, Candace; Parsey, Kelly; Zhang, Paul; Patel, Harji; Foegh, Marie. Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine, **Jul2001**, Vol. 10 Issue 6, p561-569, 9p, 3 graphs, 2bw; DOI: 10.1089/15246090152543148; (AN 5323805)

⁷ Huber J, Foidart J, Wuttke W y colaboradores. 7. Eficacia y Tolerancia de un Anticonceptivo Monofásico Oral con Estradiol y Drospirenona. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 5(1):25-34, **Mar 2000**.

en un rango comprendido entre 2 y 4mg, al paso que en la solicitud en trámite una dosis preferida del mismo principio activo está entre 0,5 y 5mg, preferiblemente entre 2 y 4 mg, más preferiblemente 3mg, evidentemente comprendido en el rango anterior; y en cuanto a Etinil estradiol éste se encuentra en un rango entre 0,01mg y 0,05mg (10 a 50µg), al paso que la solicitud en trámite una dosis preferida de este mismo activo está entre 20 y 50µg, más preferiblemente entre 20 y 40µg y más preferiblemente 30µg.

- Respecto de las dosis mencionadas, hago notar que la eventual concesión de la solicitud con base en las cantidades de los compuestos “Etinilestradiol” y “Drospirenona” empleados en la formulación, además de versar sobre un tratamiento terapéutico basado en la administración simultánea de dos principios activos para tratar una patología determinada –asunto expresamente prohibido por la norma andina-, supondría restringir injustificadamente a los médicos y desarrolladores de medicamentos la posibilidad de proponer y utilizar formulaciones de **etinilestradiol** con una dosis diaria en el rango desde aproximadamente 0.01mg hasta 0.05mg y de **Drospirenona** con una dosis diaria en el rango desde 2mg hasta 4mg.
- Ahora bien, si el fundamento de novedad de la solicitud colombiana en trámite está dado por la presencia de Drospirenona NO micronizada tal como lo revelan las reivindicaciones 1, 2 y 5, es del caso citar que la patente europea EP 1380301 de título “PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ETHINYL ESTRADIOL AND DROSPIRENONE FOR USE AS A CONTRACEPTIVE” (equivalente a la solicitud internacional WO 01/15701 A1), menciona que Drospirenona puede encontrarse en forma micronizada, lo anterior nos lleva a pensar que, el resto de documentos pertenecientes al arte y patentes aquí citadas se refieren a Drospirenona NO micronizada, puesto que no se hace ninguna aclaración o especificación en cuanto al tipo, clase y características de la materia prima empleada.
- Además si tenemos en cuenta que en la solicitud internacional WO/01/15701 *la Drospirenona está en forma micronizada, las partículas de la sustancia activa tienen un área superficial de más de 10,000cm²/g...* (cursiva fuera del texto), y en la solicitud colombiana en trámite la *Drospirenona tiene un área superficial*

menor a $10,000\text{cm}^2/\text{g}$ (cursiva fuera del texto), es importante llamar la atención de este despacho en cuanto a que si bien es cierto no coinciden los valores relacionados con el área superficial en uno y otro documento, no lo es menos que, para cualquier persona medianamente versada en la materia y teniendo en cuenta que en el estado del arte se encuentra un documento que revela un área superficial superior a $10,000\text{cm}^2/\text{g}$, sería obvio darse a la tarea de proponer un rango menor a $10,000\text{cm}^2/\text{g}$ para evitar infracciones de derechos de patentes; adicional a esto, si tenemos en cuenta que el área superficial para que las partículas se encuentren micronizadas es mayor a $10,000\text{cm}^2/\text{g}$ (según la WO 01/15701), queda claro que cualquier valor que se encuentre por debajo del propuesto permitiría la obtención de partículas NO MICRONIZADAS como las pretendidas en la solicitud en trámite; en consecuencia, la caracterización hecha de la solicitud en función del área superficial y de si la drospirenona es o no micronizada carece al menos de nivel inventivo por obra de lo revelado en los documentos antes mencionados.

- Lo(s) surfactante(s) o tensioactivo(s) no iónico(s) que intervienen en la formulación de la solicitud colombiana en trámite se comportarían como materiales que ayudan a la humectación y a la solubilidad del activo, ésta es la razón por la cual, es obvio para un formulador el suponer la posibilidad de obtener una formulación de características mejoradas, su empleo no supone un asombroso aporte técnico, ya que una persona medianamente versada en la materia, derivaría efectivamente, tras la etapa de preformulación, una composición que incluya el mismo principio activo y excipientes que procuren u ofrezcan buenas características en cuanto a biodisponibilidad y calidad.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

- Por si no fuesen suficientes los argumentos dados en la oposición presentada oportunamente, es también relevante resaltar que la solicitud colombiana en trámite, en su reivindicación número 6 expresa las características tenidas en cuenta para realizar un perfil de disolución de dicha composición, la cual como se observa se lleva a cabo mediante el método USP II usando laurel sulfato de

sodio al 0.5% como medio de disolución y una velocidad de agitación de 75 rpm.

En este punto es importante resaltar que la solicitud colombiana en trámite no puede argumentar algún tipo de novedad o de nivel inventivo por la mención del método a través del cual se mide la características de disolución de su formulación, puesto que este proceso (ensayo de disolución) no solo se lleva a cabo en la formulación propuesta en la solicitud colombiana, sino que es de amplio empleo en la industria farmacéutica con el fin de proveer una formulación con características in-vitro que asegure al menos el 80% de disolución del fármaco en el medio adecuado propuesto en este caso el laurilsulfato de sodio para sustancias poco solubles, como sería el caso de la Drospirenona; este tipo de ensayos se encuentran descritos y estandarizados para su aplicación en el capítulo 711 de la Farmacopea vigente, por tanto el ensayo que se revela en la solicitud colombiana en trámite, no puede ser considerado como único puesto que como se mencionó anteriormente, existen valores límites, características y condiciones dentro de estos ensayos que se encuentran fijados y sirven como guía o como parámetro de orientación.

Teniendo en cuenta lo anterior, se incurre en una falla similar al querer involucrar correspondientemente en sus reivindicaciones 16, 22 y 23, la estructura de los surfactantes utilizados, las características o propiedades como el valor de HLB, viscosidad conseguida, solubilidad y tensión superficial de los mismos; siendo estos valores característicos y propios de cada excipiente y que cualquier persona medianamente versada en la materia debe tener en cuenta a la hora de formular o crear una formulación determinada en sus fases tanto de preformulación como de formulación.

- En cuanto a que dicha formulación comprende además un revestimiento gastrosoluble (reivindicación numero 11), es importante mencionar que estos revestimientos son ampliamente utilizados en formulación y en especial en casos como en los que se requiera proteger fármacos inestables en medio ácido o de la acción de los jugos gástricos y para proteger al estómago de efectos irritantes de ciertos fármacos, para lograr una liberación localizada en

Recubrimiento gastrorresistente

El recubrimiento gastrorresistente o entérico, que puede ser realizado por cualquiera de las técnicas de recubrimiento descritas anteriormente, está especialmente indicado en aquellos casos en que se requiere:

- Proteger fármacos inestables en medio ácido de la acción de los fluidos gástricos (por ejemplo las enzimas y ciertos antibióticos).
- Proteger el estómago del efecto irritante de ciertos fármacos (por ejemplo el naproxeno, el diclofenac).
- Liberar preferentemente los fármacos en el intestino para conseguir una acción local (por ejemplo los antihelmínticos y los antisépticos).
- Facilitar la absorción de fármacos absorbidos preferentemente en el intestino delgado.

Los materiales de recubrimiento entérico deben garantizar la integridad de la cubierta a su paso por el estómago, manteniéndose impermeables e insolubles al pH gástrico, que oscila entre 1,5 y 4, y durante el tiempo de tránsito, que varía considerablemente de unas situaciones a otras, en especial con la presencia de alimentos (0,5-5 h. con un tiempo medio de aproximadamente 3 h).

Como materiales de recubrimiento se emplean, habitualmente, polímeros de naturaleza ácida que, en función de su pK y del pH del medio, se mantendrán no ionizados (poco solubles) o se disociarán (solubles). El polímero ideal es aquel que se disuelve o se hace permeable a un pH próximo o superior a 5. Entre los más utilizados se pueden citar el acetofalato de celulosa, el acetofalato de polivinilo, los copolímeros del ácido metacrílico (Eudragits®), la goma laca, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc. Para conseguir un perfil de liberación adecuado se suele recurrir a la mezcla de diferentes agentes filmógenos. La figura 2.61 recoge el perfil de disolución, en función del pH, de los Eudragits L y S y de mezclas de los mismos en distintas proporciones.

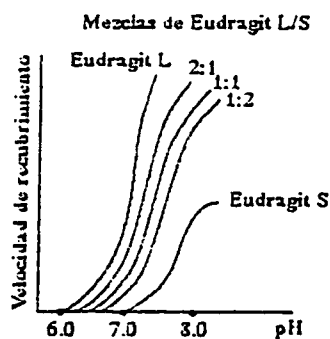


Fig. 2.61. Perfil de disolución de diferentes mezclas de Eudragits L y S, en función del pH.

El recubrimiento entérico puede realizarse mediante las técnicas de granulado y recubrimiento pelicular. En el primer caso, el polímero entérico se aplica en una etapa de barnizado, en cantidad suficiente como para que pueda superar el efecto de disgregación. El engrosamiento y las etapas siguientes son similares al granulado convencional. Los polímeros gastrorresistentes, anteriormente citados, tienen suficiente capacidad filmógena como para aplicarse mediante la técnica de recubrimiento pelicular. Para asegurar un efecto entérico adecuado, se requiere normalmente un peso de polímero entre dos y tres veces mayor del necesario para un recubrimiento pelicular simple.

Las farmacopeas incluyen un ensayo de resistencia a la disgregación en medio ácido de los comprimidos gastrorresistentes que difiere de los propuestos para los comprimidos convencionales. Así, se requiere que los comprimidos gastrorresistentes se mantengan intactos durante dos horas, en agitación con HCL 0.1 M, que se disgreguen, en un tiempo máximo de 1 h. cuando, posteriormente, se encuentran en presencia de una disolución tamponada a pH 6.8.

Para el estudio de nuevos materiales de recubrimiento entérico pueden emplearse comprimidos cuyo núcleo esté formado por sulfato de bario, el cual permite hacer un seguimiento de su disgregación a lo largo del tracto gastrointestinal mediante exámenes radiográficos o por ecografía a intervalos regulares de tiempo. La selección del material de la cubierta, de forma que reúna las características adecuadas para su disolución en las condiciones descritas, es de especial importancia en este tipo de comprimidos, puesto que el objetivo final de esta forma de recubrimiento es conseguir unas propiedades biofarmacéuticas determinadas, a través de las que con el resto de los tipos de revestimiento, excepto las formas de liberación controlada, se pretende dotar a la formulación de unas características organolépticas tolerables por el paciente o conferir estabilidad al principio activo.

2.3. Otras formas sólidas de administración

Las pastillas (*lozenges*), ampliamente utilizadas en el pasado, están alcanzando de nuevo una gran popularidad como medio de liberación de diferentes tipos de fármacos. Tradicionalmente, fueron administradas para aliviar síntomas locales, como irritaciones de garganta, y para la administración tópica de anestésicos y antibióticos. En la actualidad su administración se ha ampliado a otros grupos de fármacos, como analgésicos, antitusígenos, corticoides, descongestivos, etc.

Las pastillas son formas farmacéuticas sólidas destinadas a disolverse directamente en la cavidad bucal, con objeto de obtener un efecto local o sistémico. Están constituidas por una elevada proporción de azúcar o una combinación de glicerina y azúcar, sobre la que se incorpora el principio activo y otras sustancias colorantes y aromatizantes. Presentan una textura suave, una forma y tamaños sencillos y pesos comprendidos entre 1.5 y 4.5 g. Habitualmente, se clasifican en pastillas duras, blandas y masticables.

Las pastillas
o cristalino
en hum
local suave, t
disolverse o e
unos 5 o 10 m
requerir una e
arse para la

Las pastillas
coles, goma ac
formadas por
sientan una apa
tes y saborizan
disueltas en la

Las pastillas
masticables, in
nido en agente:
tuye una forma
fármacos con s:
gastrointestinal

La preparac
en calentando l
a fusión; a cont
condicionarán su
por uniforme que
obtener por con
punzones grande
pastillas una ma

Bibliografía

- Ansel, H. C.; *Pharmaceutical delivery systems*.
Anton, M. E.; *Pharmaceutical technology*. Edinbu
Pauli i Trillo, C.;
García Sánchez, J.
Monografías
King, R. E. y Sch
ton. *Farmacia*
Lachman, L.; *Liel*
pharmacy. Le

- Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas en los componentes durante las operaciones de pulverización y mezclado, las cuales pueden originar una distribución no uniforme del principio activo en el comprimido final.

Las etapas previas, utilizadas básicamente en la compresión directa, incluyen únicamente las operaciones de pulverización y mezclado. Un esquema de este método de preparación de comprimidos se recoge en la figura 2.23.

2.2.7. Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerzas de Van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc. El granulado constituye un estado intermedio, no sólo en la fabricación de comprimidos sino también de otras formas farmacéuticas como cápsulas rígidas, sellos y sobres, aunque puede utilizarse como tal.

Las principales razones por las que se recurre a la granulación son:

- Prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, debida a diferencias en el tamaño y densidad de las partículas de los componentes. Un granulado ideal (figura 2.24) contendrá todos los componentes de la mezcla en cada gránulo, evitando de esta forma la segregación de componentes.
- Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla. Los gránulos obtenidos a partir de un sistema cohesivo son más grandes, esféricos e isodiamétricos que los componentes iniciales, mejorándose así la capacidad de flujo. Además, estas propiedades reducen las fuerzas de fricción y son menores los efectos de carga eléctrica.
- Aumentar las características de compresión de la mezcla. Ello se consigue por la homogénea distribución del aglutinante como película adhesiva en la superficie de las partículas dentro del granulado.
- Favorecer la expulsión del aire interpuesto. El aire se expulsa más fácilmente al comprimir un sólido constituido por gránulos que por un polvo fino.
- Reducir significativamente la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación. La liberación al medio de polvo que contenga un fármaco de gran actividad puede tener graves consecuencias sobre el personal que lo maneja.
- Reducir la higroscopicidad de la mezcla. Los componentes que son ligeramente higroscópicos en forma de polvo pueden adherirse y formar una pas-

ta. La granulación, debida a la gran cantidad de polvo y a la fluencia.

- Mejorar la granulación del producto.
- Incrementar la disolución.



Poivo se

FIGURA 2.24. Esqu

Previamente a la mezcla de los p...
procede a mezclar...
ción o compresión...
vi, como son los d...
Una vez obten...
cantes en polvo. E

Se gran cantidad de polvos durante las operaciones pueden originar una disolución final.

presión directa, incluyen en el esquema de este método 2.23.

Granulado

Se trata de partículas de polvo finas y porosas denominadas interatómicas e intermoleculares, enlaces por puentes de hidrógeno, etc. El granulado de comprimidos sino comprimidos, sellos y sobres, aun-

granulación son:

mezclado de polvos, debiéndose mezclar todos los componentes a la segregación de com-

granulos obtenidos a partir de polvos e isodiamétricos que evitan la segregación de flujo. Además, son menores los efectos

mezcla. Ello se consigue al aplicar una película adhesiva en la

se expulsa más fácilmente que por un polvo fino.

Se granulado en el proceso de fabricación de un fármaco de sobre el personal que lo

componentes que son ligeramente y formar una pas-

ta. La granulación puede minimizar este inconveniente, ya que los granulos, debido a su tamaño (menor superficie específica), adsorben menor cantidad de humedad, reteniéndola pero manteniendo una buena capacidad de fluencia.

- Mejorar la velocidad de disolución. Los aglutinantes utilizados para la granulación son sustancias hidrofílicas que, en general, facilitan la humectación del producto en el tracto gastrointestinal. En consecuencia, la velocidad de disolución del fármaco suele incrementarse.
- Incrementar la densidad del producto que se va a comprimir.

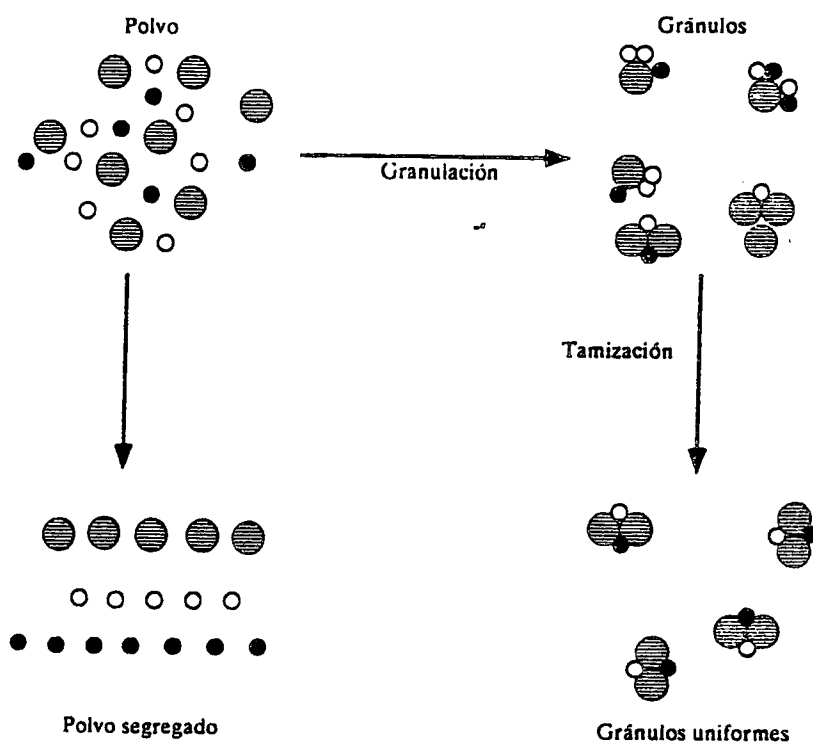


FIGURA 2.24. Esquema ilustrativo de la granulación como medio de prevenir la segregación.

Previamente a la granulación deben realizarse operaciones de pulverización y mezclado de los polvos, el cual debe efectuarse en diferentes etapas. Cuando se procede a mezclar los componentes en forma de polvos para su posterior granulación o compresión se utilizan mezcladores energéticos, con intensa acción convectiva, como son los de cinta o de doble sigma (figura 2.25 a y b).

Una vez obtenido el granulado, deberá mezclarse con los disgregantes y lubricantes en polvo. En este caso, si se emplean mezcladores energéticos se destruirán

muchos gránulos y se generará, inadecuadamente, una cierta cantidad de fines. Por ello, en este segundo tipo de mezclado, interesa utilizar equipos sin agitadores interiores, del tipo de los mezcladores de doble cono en "V" o los rotocuboides (Figuras 2.25 c y d).

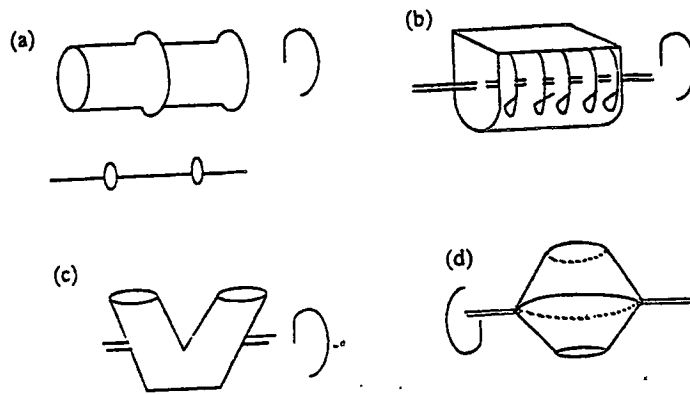


FIGURA 2.25. Esquemas de los mezcladores a) de cinta, b) doble sigma, c) doble cono en "V" y d) rotocuboide.

La preparación del granulado puede realizarse por vía seca o húmeda, que se emplee o no la adición de un disolvente. Un caso particular de esta es la pelletización, que origina conglomerados de partículas de forma más esférica y más densos que los formados en la granulación convencional.

A) Granulación por vía húmeda

La figura 2.26 recoge un esquema de las diferentes etapas que deben seguirse para obtener un comprimido por granulación húmeda. Inicialmente, se llevan a cabo los procesos ya mencionados de pulverización y posterior mezclado de los excipientes, entre los que se incluyen diluyentes, disgregantes, aglutinantes y correctores, para obtener una dispersión homogénea entre ellos. Además, la obtención del granulado por esta técnica implica la realización de las siguientes:

- Humectación del polvo mezclado.
- Granulación del polvo humectado.
- Deseccación del granulado.
- Doble tamización.

La humectación se realiza mediante la adición de un disolvente, que sea posible la máxima cantidad de disolvente. Un exceso de humedad da para formar los gránulos, una humedad en proporción de polvo para establecer normas dadas entre 1/5 y 1/10 de las propiedades de cohesión se realizará utilizando la solución del aglutinante para una humectación homogénea. Aunque el lugar fundamentalmente sobre ellas, a ello tanto las partículas sólidas son solubles, una disolución parcial durante el proceso de formación de puentes sólidos entre ellas.

Fármaco



Pulverización

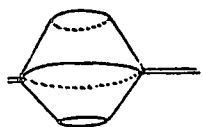
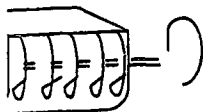
Comprimido



Compresión

Figura 2.26. Etapas del proceso de granulación húmeda.

cierta cantidad de finos. r equipos sin agitadores i V" o los rotocuboides (fig



oble sigma, c) doble cono en

por vía seca o húmeda. se caso particular de esta úa tículas de forma más o m ación convencional.

es etapas que deben rea neda. Inicialmente, se lle posterior mezclado con s, disgregantes, aglutina entre ellos. Además, la de n de las siguientes fa

La *humectación del polvo mezclado* tiene por objetivo conferir a las partículas, mediante la adición de un disolvente, unas características de adhesividad tales que sea posible la obtención de una masa adecuada para la granulación. La cantidad de disolvente que se adiciona constituye un factor decisivo en esta etapa. Un exceso de humedad dará lugar a la adherencia de la masa a la malla empleada para formar los gránulos y prolongará el tiempo de desecación. Por el contrario, una humedad insuficiente producirá un granulado friable, con una elevada proporción de polvo. Aunque la cantidad de humectante depende de la naturaleza de los componentes y del tamaño de gránulo deseado y, por ello, no se pueden establecer normas generales, una proporción adecuada suele estar comprendida entre 1/5 y 1/10 de la cantidad de sólido que se va a granular. En función de las propiedades de cohesión de los componentes del granulado, la humectación se realizará utilizando exclusivamente un disolvente de humectación o bien una solución del aglutinante en dicho disolvente. En cualquier caso, para garantizar una humectación homogénea de la masa, la adición debe realizarse mediante atomización. Aunque el aumento de tamaño de las partículas al aglomerarse tiene lugar fundamentalmente por acción de la película de agente aglutinante formada sobre ellas, a ello también puede contribuir otro segundo mecanismo si las partículas sólidas son solubles en el solvente de granulación. En este caso se produce una disolución parcial que da lugar a una solución saturada del sólido; posteriormente, durante el proceso de desecación, se produce una *recristalización* que forma puentes sólidos entre las partículas, los cuales confieren consistencia al granulado.

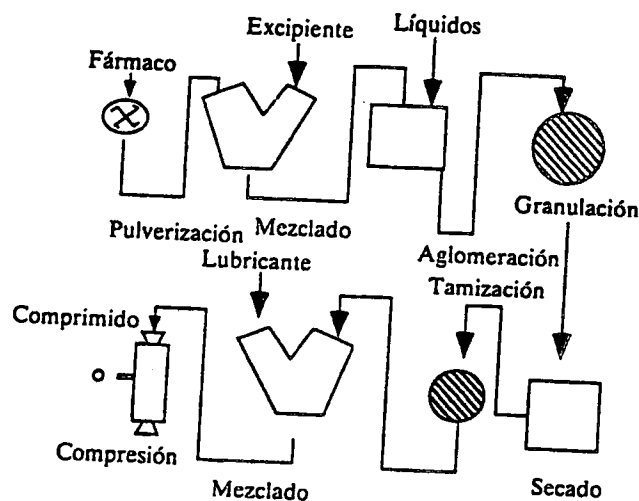


FIGURA 2.26. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (granulación húmeda).

La humectación del polvo se lleva a cabo utilizando equipos de amasado como el recogido en la figura 2.27, donde se representa el esquema de un mezclador planetario utilizado en este proceso.

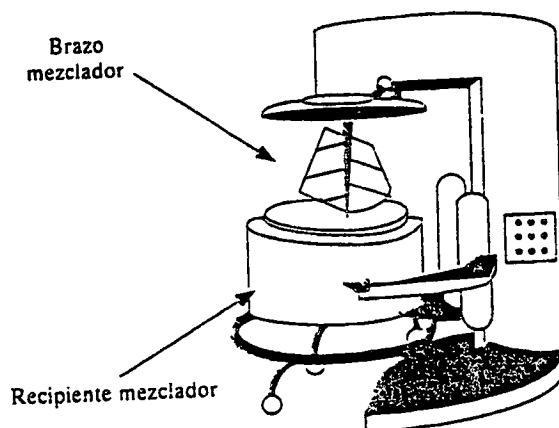


FIGURA 2.27. Esquema de un mezclador planetario empleado en el proceso de humectación.

La *granulación* propiamente dicha consiste en someter la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada, tamiz, de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños granos que constituyen el granulado. El tamaño del gránulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se debe seleccionar están condicionados por el tamaño del comprimido; se dispone de tablas que permiten la elección del tamiz más apropiado.

Es aconsejable que la malla del tamiz sea de acero inoxidable para evitar la liberación de iones metálicos que podrían alterar la formulación. Esta operación se realiza mediante distintos tipos de granuladores, los más utilizados de los cuales son los de tipo oscilante, que están constituidos por barras metálicas paralelas dotadas de un movimiento de vaivén que obliga a la masa humectada a pasar a través de un tamiz semicilíndrico (figura 2.28), dando lugar a gránulos de pequeño tamaño, porosos y de superficie relativamente lisa. Otro tipo de granuladores son los rotatorios, en los que la masa humectada es forzada a pasar a través de un tamiz ejerciendo presión mediante un rotor de paletas. El granulado obtenido suele ser más compacto y de mayor tamaño que el elaborado con los granuladores oscilantes. En general, la calidad del granulado varía de acuerdo con las características del equipo empleado: modelo, abertura de malla del tamiz, fuerza ejercida, velocidad de rotaciones u oscilaciones, etc.

Una vez obtenido el granulado, se debe eliminar el exceso de humedad, lo que se logra mediante la secado, que puede ser natural o artificial. La humedad final del proceso de secado, que depende de los componentes mayoritarios, debe ser la adecuada para evitar que los excipientes con baja humedad se humedezcan.

En general, se recomienda que el secado por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar la degradación térmica y la formación de un producto inestable situado en el interior del comprimido, que no tengan azúcares o colorantes que se degraden, respectivamente.

Existen diferentes sistemas de secado en estufas o armarios de secado. El procedimiento presenta algunas limitaciones durante el proceso, la migración de las partículas del granulado, del producto final, y la frecuencia de control, como consecuencia de la formación de la costra.

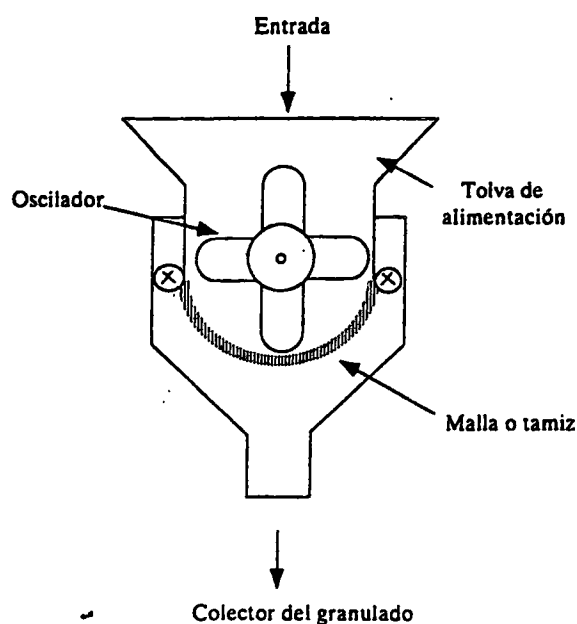


FIGURA 2.28. Esquema de un granulador oscilante.

Una vez obtenido el granulado, se procede a su *desección* con objeto de eliminar el exceso de humedad. El grado de humedad considerado óptimo es del 2-3%, aunque dependerá, en cada caso, de las características particulares de los componentes incluidos en la fórmula. En este sentido, para determinar el punto final del proceso de secado, es importante conocer las humedades de equilibrio de los componentes mayoritarios del comprimido. En el caso de fármacos sensibles a la humedad y que, por tanto, requieren una desecación profunda, deberán emplearse excipientes con baja humedad de equilibrio.

En general, se recomienda que el proceso de secado, cuando se lleva a cabo por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad térmica y la formación de una costra exterior que impida la evaporación del disolvente situado en el interior del granulado. Además, en los granulados que contengan azúcares o colorantes, esta precaución evitará la caramelización y el moteado, respectivamente.

Existen diferentes sistemas para llevar a cabo la desecación del granulado. El secado en estufas o armarios de desecación se utiliza con frecuencia, aunque este procedimiento presenta algunas desventajas importantes, como son la larga duración del proceso, la migración del material disuelto hacia la superficie del lecho de partículas del granulado, debido a que el solvente se elimina sólo de la parte más superficial, y la frecuencia con la que se agregan las partículas del granulado como consecuencia de la formación de puentes sólidos entre sus puntos de contacto.

Un método alternativo para secar el granulado es la utilización de equipos de lecho fluido, los cuales son mucho más rápidos y consiguen mantener separadas las partículas del granulado durante el proceso de secado, reduciéndose los problemas de aglomeración y de migración intergranular del soluto. Otros sistemas de desecación utilizados son las radiaciones infrarrojas, la radiofrecuencia, el vacío y las microondas.

Una vez realizada la desecación del granulado, éste se somete a una doble tamización para obtener la fracción granulométrica más adecuada, de acuerdo con el tamaño y peso final del comprimido. A veces se requiere una etapa previa de cominución para obtener un tamaño menor de la partícula del granulado o bien para conseguir la desagregación de los granulados adheridos. La operación se realiza con un sistema de tamices de abertura de malla igual o, más frecuentemente, menor al empleado en la fase de granulación y otro tamiz más fino para separar el polvo que pueda contener el granulado. El tamaño de partícula del granulado más habitual para la compresión está comprendido entre 350 y 700 μm , aunque es aconsejable la existencia de una pequeña proporción de finos, cuyo objeto es conseguir un mejor llenado de la matriz o cámara de compresión y reducir al mínimo la inyección de aire.

El granulado obtenido se mezcla, si se requiere, con otros excipientes tales como lubricantes, reguladores de flujo, disgregantes y correctores, procediéndose a continuación, a su compresión.

Los métodos convencionales de granulación presentan el inconveniente de ser lentos e incluir varias etapas independientes para su realización. Por ello, se han desarrollado métodos alternativos de granulación húmeda capaces de realizar el granulado en una única etapa.

Uno de los métodos desarrollados es la *granulación por atomización* (Spray Drier), en la que los componentes de la fórmula (diluyentes, aglutinantes, disgregantes...) se suspenden en un vehículo adecuado a su naturaleza. Los sólidos constituyen de un 50 a un 60% de la suspensión y se mantienen en constante agitación para asegurar una distribución homogénea. La suspensión se bombea mediante un sistema de atomización a una cámara donde circula una corriente de aire caliente. El calor elimina el disolvente y los sólidos caen al fondo de la cámara en forma de un granulado seco y esférico, cuyo diámetro (10-250 μm) dependerá del flujo y de la velocidad de atomización. La principal ventaja del proceso es la corta duración del secado y, en consecuencia, la mínima exposición del producto a la acción del calor, lo que hace el método adecuado para productos sensibles a este factor. Con este sistema se obtienen granulados porosos de forma esférica que tienen muy buenas propiedades de flujo. Una de sus principales aplicaciones es la elaboración de los denominados "excipientes universales", útiles tras la incorporación del principio activo, y los lubricantes para la compresión directa. No obstante, si el fármaco es estable a la temperatura y en los solventes utilizados, puede obtenerse un granulado incorporando directamente en estos excipientes el principio activo.

La *técnica del lecho fluido*, descrita por Wuster, para el mezclado, la desecación y el recubrimiento de comprimidos, tiene aplicación también en la granulación.

16
282
282

Se realiza en la
columna de polvo
columna con
ción adhesiva
partículas más
narse junto a
en polvo con
del granulado
aglutinante ut
que fluidifica
de granulación
la obtención d

Este método
de los tradicionales,
seco y la tempera
to abrasivo debi
electrostáticas y e
algunos casos pue
puede ser evitada
Se han diseña
de los que hay
de alta velocidad (m
en, están constitui
tas adecuadas que
las que giran en el

quipos de lecho
radas las parti-
sistemas de agre-
ecación utiliza-
icroondas.

una *doble tam-*
acuerdo con e
previa de con-
ado o bien para
ación se realiza-
temente, menor
eparar el polvo
ulado más habi-
nque es aconse-
eto es conseguir
mo la inclu-

excipientes tales
procediéndose

inveniente de se-
Por ello, se ha-
ces de realizar

omización (S
utinantes, dis-
Los sólidos con-
onstante agita-
nbea mediante
e de aire calien-
mara en forma
derá del flujo
corta duraci-
a la acción
este factor
de tienen muy
s la elaboración
poración del pro-
tante, si el fár-
e obtenerse un
cipio activo.
clado, la deseca-
n en la granu-

húmeda en una sola etapa. Los componentes, incluido el principio activo, en forma de polvo fino, se suspenden en una corriente de aire dentro de un cilindro columna cónica, produciéndose el mezclado. A continuación, se atomiza una solución adhesiva en la misma corriente de aire, de forma que el aglutinante agrega las partículas mientras se evapora el solvente. En ocasiones, el fármaco puede adicionarse junto con la solución aglutinante, aunque es más frecuente su incorporación en polvo con el resto de los componentes. Los parámetros que afectan a la calidad del granulado obtenido incluyen variables tales como la concentración y tipo de aglutinante utilizado, el líquido de granulación, la velocidad y temperatura del aire que fluidifica el lecho de partículas y la presión utilizada para atomizar el líquido de granulación. La figura 2.29 recoge un esquema de un equipo de lecho fluido para la obtención de granulados.

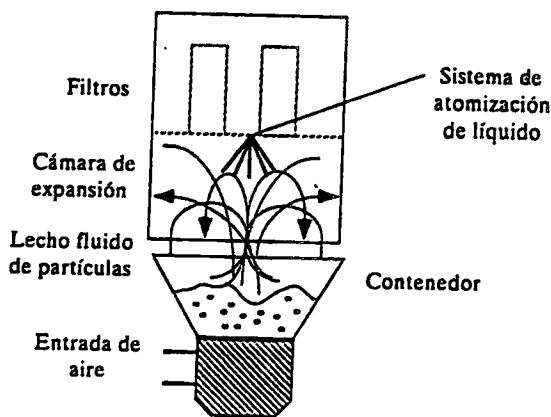


FIGURA 2.29. Granulador de lecho fluido.

Este método dinámico, a pesar de sus indudables ventajas respecto a los métodos tradicionales, especialmente en lo que se refiere al tiempo de duración del proceso y la temperatura utilizada, presenta algunas limitaciones derivadas del efecto abrasivo debido al constante roce interparticular, la aparición de cargas electrostáticas y el continuo contacto de los componentes con el aire, lo cual en algunos casos puede afectar a su estabilidad. No obstante, esta última limitación puede ser evitada utilizando algún otro tipo de gas inerte en lugar del aire.

Se han diseñado otros tipos de granuladores progresivos, como son los de paleta, de los que hay numerosos modelos. Por ejemplo, los granuladores/mezcladores de alta velocidad (Diosna, Fielder), inicialmente diseñados sólo como mezcladores, están constituidos por un recipiente que contiene un eje central con tres paletas que se mueven girando en el plano horizontal y un sistema de cuchillas que giran en el plano vertical (figura 2.30).

18
284

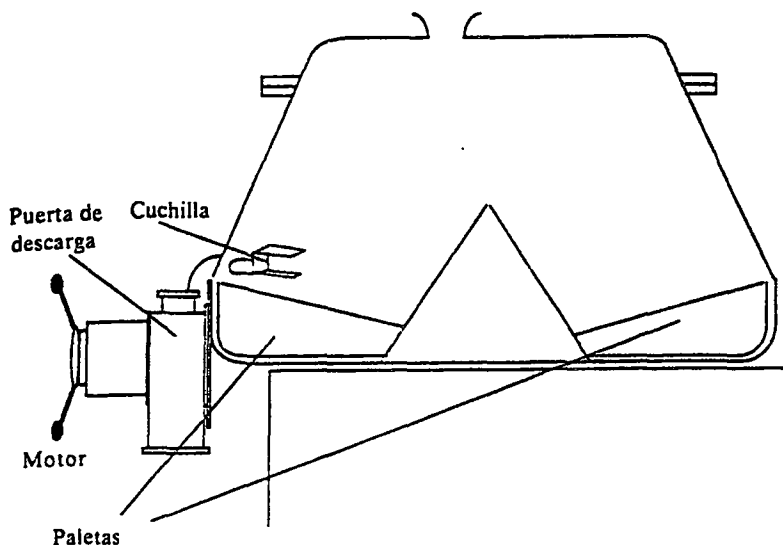


FIGURA 2.30. Esquema de un mezclador/granulador de alta velocidad.

Los proced.
la compactación
Uno de los
de Freund, que
polvo mezclado
nulación (figura
velocidad, de for
en los bordes del
ra y posterior rad
esférica. Posterio
entrada de aire c
mización del líquu

Los componentes que van a formar parte del granulado se mezclan en una etapa inicial por acción del giro de las paletas y a continuación se añade el líquido de granulación, el cual se mezcla con el polvo ayudado también por este sistema de paletas giratorias. Cuando la masa está adecuadamente humectada se conecta el sistema posterior de cuchillas cuyo objetivo es romper la pasta para producir el granulado.

La granulación por vía húmeda presenta algunas ventajas, entre las que destacan una mejora de las propiedades de flujo del polvo, una buena cohesión entre partículas, la prevención de la formación de polvo y la homogeneidad de la mezcla de polvos.

Sin embargo, también plantea algunos inconvenientes derivados de las numerosas y largas operaciones que deben realizarse, el elevado consumo de energía y los altos requerimientos de mano de obra.

FIGURA 2.31. E

B) Pelletización

Para algunas aplicaciones puede ser deseable recurrir a la *pelletización*, procedimiento estrechamente relacionado con la granulación por vía húmeda, que se define como un proceso de aglomeración que convierte los polvos finos o granulados de fármacos y excipientes voluminosos en unidades pequeñas, más densas, de forma más o menos esférica y de flujo libre, denominadas *pellets*.

La importancia de los *pellets* en el diseño y desarrollo de formas farmacéuticas se ha incrementado significativamente durante las últimas décadas, especialmente en el campo de las formulaciones de liberación controlada.

Otros sistemas e
ción, un esquema de
gelación por atomiza



Polvo

FIGURA 2.32. Dic