

**SEÑOR****SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO****E. S. D.****REF: EXPEDIENTE 06-001-295****TÍTULO SOLICITADO: FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR.****PUBLICACIÓN: Gaceta 564 de 31/05/2006. N° de publicación: 69****PRIORIDAD: US 60/486,600 de 11/07/2003
US 60/568,204 de 05/05/2004****SOLICITANTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG****APODERADO: ALICIA LLOREDA RICAURTE****TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN.**

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 **TECNOQUIMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, por medio del presente escrito, procedo a presentar argumentos que 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:

I. REMISION DE INFORMACIÓN.

En primer lugar, es importante señalar que la modificación en el capítulo reivindicatorio, presentada 11 de junio de 2010, corresponde a un cambio de forma, que por esa condición, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico. Es así

78
253

como al revisar dicho nuevo capítulo reivindicatorio, persiste la carencia de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas (uso de excipientes convencionalmente utilizados en formas farmacéuticas sólidas y un proceso de obtención así mismo convencional de granulación por vía húmeda y compresión, así como la micronización del principio activo) descritas con anterioridad en el estado de la técnica.

Entrando en materia, cualquier persona medianamente versada en la materia sabe que, a parte de las características inherentes del principio activo que influyen en su solubilidad, existen también factores de la formulación que influyen en la solubilidad del mismo¹.

Los excipientes que se utilizan en la elaboración de la formulación pueden afectar las propiedades de solubilidad del principio activo, y por lo tanto, las características de absorción y biodisponibilidad. Es así, como por ejemplo los agentes desintegrantes, al disminuir el tiempo de disgregación pueden aumentar la velocidad de disolución y absorción, con lo que se alcanzan antes las concentraciones plasmáticas máximas y pueden elevar la biodisponibilidad de principios activos con problemas de solubilidad. Así mismo se reconoce que la solubilidad y la velocidad de disolución se pueden incrementar acudiendo a la formación de asociaciones del fármaco en el seno de un portador o matriz mediante técnicas de fusión, disolución-dsecación o una mezcla de ambas. Las sustancias mas utilizadas en estos casos son la urea, PVP (polivinilpirrolidona), PEG de elevado peso molecular, ácidos cítrico, succínico, biliares, dextrano y azúcares; es así como por ejemplo entre tres preparaciones de PVP (con Naproxeno) de distinto peso molecular K15, K30, y K90, obtenidas por liofilización, la velocidad de disolución es K15>K30>K90. Aunque K90 tiene mayor capacidad solubilizante, presenta una menor velocidad de disolución, quizá porque presenta un aumento considerable de viscosidad alrededor de las partículas².

En este punto es importante mencionar que dentro de la práctica rutinaria de todo proceso de elaboración de un medicamento, existen diversas etapas, en donde se llevan a cabo diversos tipos de ensayos, destinados a preveer aspectos técnicos y los componentes indicados para obtener las características previamente

¹ J.L.Vila Jato. Tecnología farmacéutica. ED. Síntesis, Madrid España Mayo 2001. Volumen 1, Páginas 38-42

establecidas para el medicamento resultante. Por lo general, las técnicas de formulación y el conjunto de compuestos que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos viables en sus diferentes formas, son elementos bien conocidos para una persona medianamente versada en la elaboración de productos farmacéuticos. Es también reconocible que la selección de los componentes de toda formulación farmacéutica no es algo fortuito, sino que se realizan estudios de preformulación y formulación previos que aseguren las características y especificaciones de calidad que debe tener todo medicamento terminado. Es por esto que no puede considerarse inventiva la selección de excipientes, dado que asignarle nivel inventivo a dicha selección de excipientes con sus respectivas características, sería asumir que el simple hecho de incluir principios activos reconocidos en el estado de la técnica en otras o en las mismas formulaciones farmacéuticas, pero con excipientes distintos, corresponde a obtener nuevas invenciones.

Si tenemos en cuenta que la formulación descrita por la solicitud colombiana en trámite contiene tanto un agente desintegrante como PVP, insistimos en que el efecto aparentemente inesperado y beneficioso que reivindica dicha solicitud, no es más que la aplicación y combinación de diversas estrategias de solubilización reconocidas en el estado de la técnica, que a través de los respectivos ensayos de preformulación y formulación que se deben llevar a cabo para este tipo de formulaciones farmacéuticas, da, obviamente como resultado, una mejora en la biodisponibilidad del mesilato de saquinavir.

Refiriéndonos ahora al fármaco, es importante indicar que dentro de las consideraciones fisicoquímicas mas importantes y que se deben tener en cuenta durante los ensayos de preformulación, es precisamente el tamaño de partícula de los componentes de la formulación, dado que la disolución, la reactividad química y la fluidez de la sustancia, así como de la homogeneidad de la formulación que la contiene, dependen del tamaño, forma y morfología de la superficie de las partículas³. De la misma manera uno de los estudios de mayor interés en preformulación es el dedicado al conocimiento de la disolución del fármaco, etapa previa a su absorción. En consecuencia, los estudios de solubilidad, sobre todo de fármacos poco solubles se diseñaran teniendo en cuenta diversos factores que

² J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. ED. Síntesis, Madrid España Mayo 2001. Volumen 1, Página 201.

puedan influenciar dicho proceso⁴, entre estos, y como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, el tamaño de partícula dada su importancia como característica fisicoquímica directa implicada en la solubilidad⁵.

Por la razón anterior es que, para cualquier persona medianamente versada en la elaboración de productos farmacéuticos, en especial uno que requiera un aumento en la biodisponibilidad (solubilidad) en el ambiente acuoso gástrico del fármaco, es mas que obvio que se pueda utilizar la reducción de tamaño de partícula de manera drástica (micronizar).

Algunos documentos que pueden ilustrar la versatilidad de la estrategia técnica de la micronización aplicada a principios activos diversos, los cuales tienen baja hidrosolubilidad requieren incluir en formulaciones sólidas de administración oral son WO8705804A1: METHYLPREDNISOLONE/SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH TABLET COMPOSITION (publicado el 08/10/1987), WO8902742A1: TABLET FOR USE IN THE TREATMENT OF PROGESTERONE DEFICIENCY (publicado el 06/04/1989) y US6277405: Fenofibrate pharmaceutical composition having high bioavailability and method for preparing it (publicado el 21/08/2001).

En otro aspecto, y refiriéndonos específicamente a las reivindicaciones 3 a 5 del capítulo reivindicatorio modificado por el solicitante, es relevante indicar, dado el hecho que en estas reivindicaciones se hace mención de cantidades en miligramos de mesilato de saquinavir (o lo que correspondería en otros términos a la dosificación de dicho fármaco) que dichas reivindicaciones tienen el mismo efecto improcedente que una reivindicación acerca de métodos de tratamiento, puesto que la dosificación de un principio activo no pertenece a las categorías de productos y/o procesos, sino que siendo la dosificación la proporción eficiente y efectiva en la que un fármaco debe utilizarse para obtener resultados terapéuticos, corresponde exclusivamente al conjunto de las actividades médicas.

Para finalizar, queremos insistir, enfocándonos ahora en el proceso de obtención de la formulación farmacéutica, en que dicho proceso resume las características

³ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Paginas 44 y 45.

⁴ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Paginas 50 a 57.

⁵ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Pagina 37.

esenciales de un proceso convencional de granulación, reconocido en el estado de la técnica como proceso granulación por vía húmeda.

En un proceso convencional de granulación por vía húmeda, como cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce, se presentan en general las siguientes fases⁶ (fases que claramente están presentes en el proceso expuesto por la solicitud colombiana en trámite):

- ↓ Humectación del polvo de mezclado.
- ↓ Granulación del polvo humectado.
- ↓ Dsecación del granulado.
- ↓ Tamización.

En la etapa a) se aprecia por ejemplo la previa mezcla de polvos; en la etapa b) se realiza la humectación de dicha mezcla de polvos con la adición de la solución de agente aglutinante; en la etapa c) se efectúa el proceso de granulación como tal y en la etapa d) se aprecia la dsecación del granulado. En las etapas posteriores se aplican ciertas variaciones, que como toda persona medianamente versada en la materia puede reconocer, se tratan de procesos de adecuación, en donde a un granulado inicial se le reduce el tamaño de gránulo para favorecer, posteriormente, una mezcla homogénea con excipientes que por alguna razón no puedan o no vayan incluidos dentro del granulado, como puede ser el caso de los excipientes lubricantes.

El solicitante utiliza además términos como "extra-granulado", "micro-granular" y "desapelmazar" para referirse, correspondientemente, a la adición externa de un lubricante y otro excipiente fuera de granulado inicial, a la reducción del tamaño de partícula del granulado inicial y a la formación del granulado inicial que posteriormente se seca en la etapa d) y se le disminuye su tamaño de partícula en la etapa e). El uso de estos términos, aunque pueda causar en una primera impresión que se esta frente a un proceso de granulación no convencional o novedoso, no es más que una simple maniobra para maquillar un proceso convencional de granulación por vía húmeda reconocido en el estado de la técnica.

⁶ J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. Volumen II, Páginas 109-115.

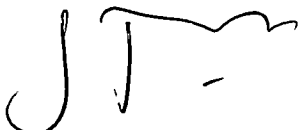
JA
257

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

III. ANEXOS.

- ❖ J.L.Vila Jato. Tecnología farmacéutica. Volumen 1, Páginas 38-42
- ❖ J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. Volumen 1, Página 201
- ❖ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Paginas 44 y 45.
- ❖ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Paginas 50 a 57.
- ❖ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Pagina 37.
- ❖ J.L. Vila Jato. Tecnología farmacéutica. Volumen II, Páginas 109-115.
- ❖ Portadas de los documentos WO8705804A1: METHYLPREDNISOLONE/SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH TABLET COMPOSITION (publicado el 08/10/1987), WO8902742A1: TABLET FOR USE IN THE TREATMENT OF PROGESTERONE DEFICIENCY (publicado el 06/04/1989) y US6277405: Fenofibrate pharmaceutical composition having high bioavailability and method for preparing it (publicado el 21/08/2001).

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



7
258

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 4 : A61K 9/20, 31/57		A1	(11) International Publication Number: WO 87/ 05804 (43) International Publication Date: 8 October 1987 (08.10.87)
(21) International Application Number: PCT/US87/00302 (22) International Filing Date: 17 February 1987 (17.02.87) (31) Priority Application Number: 846,620 (32) Priority Date: 1 April 1986 (01.04.86) (33) Priority Country: US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 846,620 (CIP) Filed on 1 April 1986 (01.04.86) (71) Applicant (for all designated States except US): THE UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).		(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only) : LERK, Coenraad, F. [NL/NL]; Braamlaan 8, NL-9321 GG Peize (NL). BOLHUIS, Gerard, Klaas [NL/NL]; Noorderstraat 27, NL-9982 HB Uithuizermeeden (NL). (74) Agent: STEIN, Bruce; Patent Law Department, The Upjohn Company, Kalamazoo, MI 49001 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (Eu- ropean patent), CH (European patent), DE (Euro- pean patent), DK, FI, FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, KR, LU (European patent), NL (European patent), NO, SE (European patent), US. Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: METHYLPREDNISOLONE/SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH TABLET COMPOSITION			
(57) Abstract Micronized, hydrophobic, poorly soluble pharmacologically active agents by use of > 10 % of super-disintegrants are formulated into a powder with good flow properties and a tablet which rapidly disintegrates providing a fast release of the pharmacologically active substance.			

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification⁴ : A61K 31/56, 47/00	A1	(11) International Publication Number: WO 89/ 02742 (43) International Publication Date: 6 April 1989 (06.04.89)
(21) International Application Number: PCT/US88/03406 (22) International Filing Date: 3 October 1988 (03.10.88) (31) Priority Application Numbers: 104,808 230,616 (32) Priority Dates: 5 October 1987 (05.10.87) 10 August 1988 (10.08.88) (33) Priority Country: US (71) Applicant: PHARMAGYN, INC. [US/US]; 3517 Hamlin Circle, Chamblee, GA 30341 (US). (74) Agent: KENNEDY, Robert, B.; Thomas & Kennedy, 100 Galleria Parkway, Suite 590, Atlanta, GA 30339 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (European patent), CH (European patent), DE (European patent), FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, KR, LU (European patent),		NL (European patent), SE (European patent). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: TABLET FOR USE IN THE TREATMENT OF PROGESTERONE DEFICIENCY (57) Abstract A tablet comprises micronized progesterone blended with carnuba wax and safflower oil that produces sustained serum level increases of progesterone. The concentration of the wax is between 20 % and 150 % by weight of that of the progesterone. The particle size of the progesterone is largely below 10 microns. By thoroughly blending micronized natural progesterone with a wax having a melting point above body temperature, such as carnuba wax, degradation of the progesterone by the liver is sufficiently limited so as to achieve good serum level increases in progesterone on a sustained and substantially predictable basis. The inclusion of a limited quantity of safflower oil has also been found to be beneficial in this regard.		

759
259



US006277405B1

(12) **United States Patent**
Stamm et al.

(10) **Patent No.:** US 6,277,405 B1
(45) **Date of Patent:** *Aug. 21, 2001

(54) **FENOFIBRATE PHARMACEUTICAL
COMPOSITION HAVING HIGH
BIOAVAILABILITY AND METHOD FOR
PREPARING IT**

4,800,079 1/1989 Boyer .
4,895,726 1/1990 Curtet et al. .
4,992,277 2/1991 Sangekar et al. .
5,545,628 8/1996 Dehneck et al. .
5,776,495 7/1998 Duclos et al. .

(75) **Inventors:** André Stamm, Griesheim (FR); Pawan Seth, Irvine, CA (US)

(73) **Assignee:** Laboratoires Fournier, S.A., Dijon (FR)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

256933 2/1988 (EP) .
330532 8/1989 (EP) .
519144 12/1992 (EP) .
0 793 958 * 9/1997 (EP) .
9201649 5/1982 (WO) .
9831361 7/1998 (WO) .

OTHER PUBLICATIONS

Temeljotov et al, Acta Pharm., 46:131-136 (1996).

* cited by examiner

(21) **Appl. No.:** 09/572,330

(22) **Filed:** May 18, 2000

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 09/005,128, filed on Jan. 9, 1998, now Pat. No. 6,074,670.

(30) Foreign Application Priority Data

Jan. 17, 1997 (FR) 97 00479

(51) **Int. Cl.⁷** A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/50

(52) **U.S. Cl.** 424/462; 424/456; 424/458; 424/459; 424/489; 424/490; 424/497; 424/464; 424/465; 424/469; 424/470; 514/543

(58) **Field of Search** 424/462, 456, 424/458, 459, 489, 490, 497, 464, 465, 469, 470; 514/543

(56) References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,412,986 11/1983 Kawata et al. .

Primary Examiner—Thurman K. Page

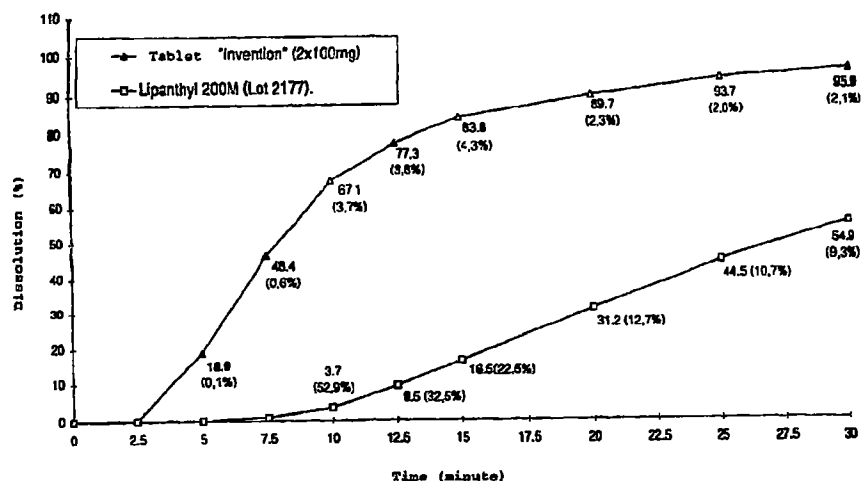
Assistant Examiner—Brian K. Scidleck

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Hale and Dorr LLP

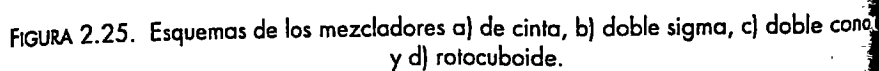
(57) ABSTRACT

The invention provides a micronized fenofibrate composition. The micronized fenofibrate composition has a dissolution of at least 10% in 5 minutes, 20% in 10 minutes, 50% in 20 minutes and 75% in 30 minutes, as measured using the rotating blade method at 75 rpm according to the European Pharmacopoeia, in a dissolution medium constituted by water with 2% by weight polysorbate 80 or with 0.025M sodium lauryl sulfate. The composition can further comprise hydrophilic polymers, surfactants, hydrosoluble carriers, outer phases or layers, or other pharmaceutically acceptable excipients. The immediate-release fenofibrate composition is preferably in the form of a tablet or in the form of granules inside a capsule.

13 Claims, 2 Drawing Sheets



La humectación del polvo Las, mediante la adición de un d que sea posible la obtención de tidad de disolvente que se adic Un exceso de humedad dará lug da para formar los gránulos y pr rio, una humedad insuficiente p proporción de polvo. Aunque la leza de los componentes y del tai den establecer normas generales, dida entre 1/5 y 1/10 de la cantida las propiedades de cohesión de l se realizará utilizando exclusivam solución del aglutinante en dicho una humectación homogénea de la mización. Aunque el aumento de lugar fundamentalmente por acció sobre ellas, a ello también puede c culas sólidas son solubles en el solv una disolución parcial que da lugar mente, durante el proceso de deseca ma puentes sólidos entre las partícu mulado.

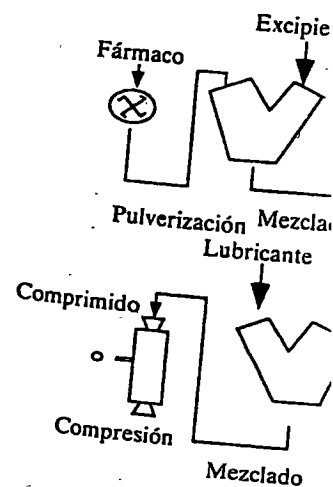


La preparación del granulado puede realizarse por vía seca o húmeda que se emplee o no la adición de un disolvente. Un caso particular de este es la pelletización, que origina conglomerados de partículas de forma más esférica y más densos que los formados en la granulación convencional.

A) Granulación por vía húmeda

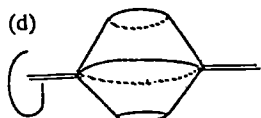
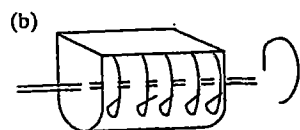
La figura 2.26 recoge un esquema de las diferentes etapas que deben seguirse para obtener un comprimido por granulación húmeda. Inicialmente, se llevan a cabo los procesos ya mencionados de pulverización y posterior mezclado de los excipientes, entre los que se incluyen diluyentes, disgregantes, aglutinantes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

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



26. Etapas del proceso de compresión

nente, una cierta cantidad de finos, esa utilizar equipos sin agitadores como en "V" o los rotocuboides (fig.



e cinta, b) doble sigma, c) doble cono en b) y c) rotocuboides.

realizarse por vía seca o húmeda, se puede utilizar. Un caso particular de esta última es la granulación convencional.

las diferentes etapas que deben realizarse en la granulación húmeda. Inicialmente, se lleva a cabo la pulverización y posterior mezclado con los diluyentes, disgregantes, aglutinantes y otros componentes homogénea entre ellos. Además, la obtención de la realización de las siguientes fases.

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 recrystalización que forma puentes sólidos entre las partículas, los cuales confieren consistencia al granulado.

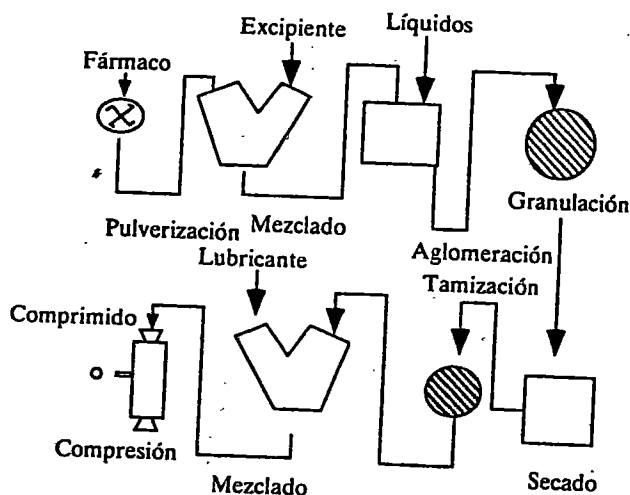


FIGURA 2.26. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (granulación húmeda).

292
11

**Brazo
mezclador**

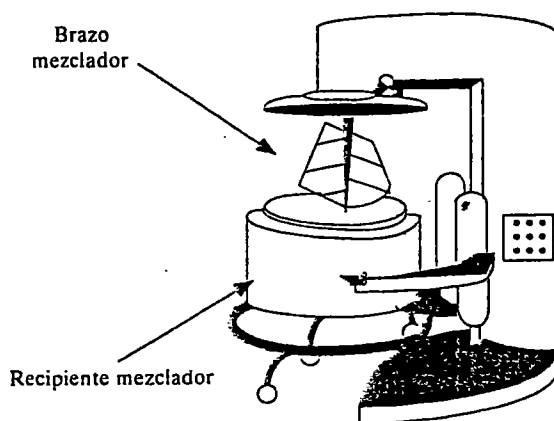


FIGURA 2.27. Esquema de un mezclador planetario empleado en el proceso de humectación

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 gránulos 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 puede realizarse 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 granulador rotatorio 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, potencia ejercida, velocidad de rotaciones u oscilaciones, etc.

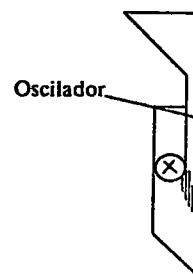


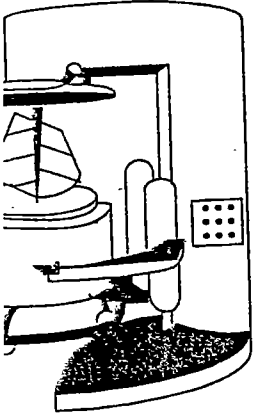
FIGURA 2.28. Es

Una vez obtenido el granulado, se debe eliminar el exceso de humedad. El 2-3%, aunque dependerá, en cada caso, de los componentes incluidos en la fórmula final del proceso de secado, es importante eliminar los componentes mayoritarios de la humedad y que, por tanto, requieren excipientes con baja humedad.

En general, se recomienda que por calor, se realice lenta y gradualmente la formación de una costra situada en el interior del gel. Si el gel contiene azúcares o colorantes, este se desmenuzará, respectivamente.

Existen diferentes sistemas para secado en estufas o armarios de procedimiento presenta algunas dificultades en el proceso, la migración de las partículas del granulado, debido a la naturaleza superficial, y la frecuencia con la que se produce la consecuencia de la formación de

utilizando equipos de amasado con
 el esquema de un mezclador



rio empleado en el proceso de humectación

asiste en someter la masa humectada
 a través de una superficie perforada
 alla, para obtener unos pequeños
 ño del gránulo y, en consecuencia
 están condicionados por el tamaño
 permiten la elección del tamiz más

sea de acero inoxidable para evitar
 rar la formulación. Esta operación
 granuladores, los más utilizados
 constituidos por barras metálicas
 que obliga a la masa humectada a
 a 2.28), dando lugar a gránulos duros
 relativamente lisa. Otro tipo de gran
 sa humectada es forzada a pasar a
 un rotor de paletas. El granulado
 tamaño que el elaborado con las gr
 l del granulado varía de acuerdo con
 elo, abertura de malla del tamiz, pr
 ciones, etc.

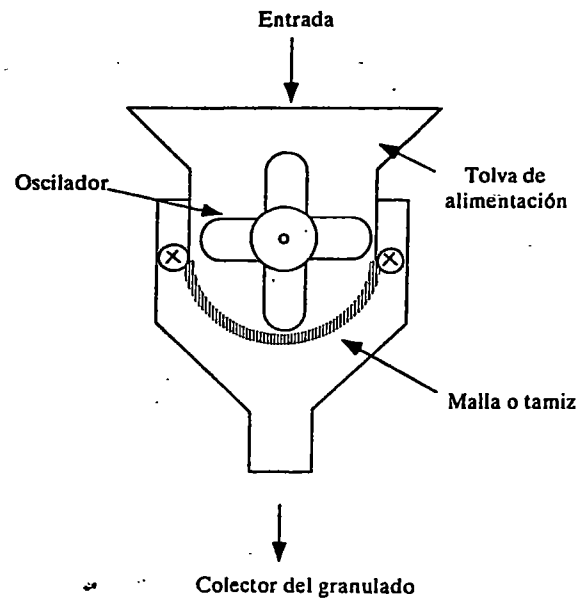


FIGURA 2.28. Esquema de un granulador oscilante.

Una vez obtenido el granulado, se procede a su *dsecación* con objeto de eli-
 minar 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 emple-
 arse 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 disol-
 vente situado en el interior del granulado. Además, en los granulados que con-
 tengan azúcares o colorantes, esta precaución evitará la caramelización y el mo-
 teado, 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 dura-
 ción 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.

192
 192
 192

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 granulos 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 inclinación 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 granulos 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

húmeda en una sola etapa. Los componentes de polvo fino, se suspenden en una columna cónica, produciéndose la cohesión adhesiva en la misma corriente de partículas mientras se evapora el solvente. El polvo se mezcla junto con la solución aglutinante. Los componentes del granulado obtenido incluyen el aglutinante utilizado, el líquido de lecho que fluidifica el lecho de partículas de granulación. La figura 2.29 recoge la obtención de granulos.

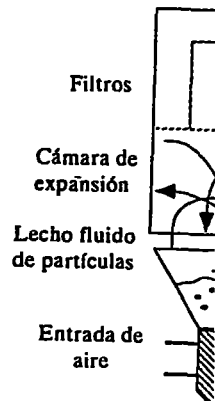


FIGURA 2.29. (C)

Este método dinámico, a pesar de ser diferente de los métodos tradicionales, especialmente en la temperatura utilizada, presenta ventajas como la corta duración del proceso y 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 granulos 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.

Se han diseñado otros tipos de granulos de alta velocidad (Diosna, Fielder), que están constituidos por un recipiente que se mueven girando en el plano vertical (figura 2.30).

o es la utilización de equipos de lecho fluido para mantener separadas las partículas, reduciéndose los problemas de aglomeración. Otros sistemas de desecación utilizan el vacío y las microondas. Cuando éste se somete a una doble tamización, ésta es la más adecuada, de acuerdo con lo que requiere una etapa previa de compactación de la partícula del granulado o bien para adheridos. La operación se realiza a temperatura igual o, más frecuentemente, menor para obtener un tamizado más fino para separar el polvo de la partícula del granulado más gruesa, entre 350 y 700 μm , aunque es aconsejable el uso de finos, cuyo objeto es conseguir una mayor presión y reducir al mínimo la inhomogeneidad.

Se requiere, con otros excipientes tales como gomas y correctores, procediéndose a la siguiente manera:

Se presentan el inconveniente de ser difícil para su realización. Por ello, se han desarrollado la atomización húmeda capaces de realizar la

granulación por atomización (Spray granulation) (diluyentes, aglutinantes, disgregantes) a su naturaleza. Los sólidos contenidos en la suspensión se bombean mediante una bomba y circula una corriente de aire caliente que al fondo de la cámara en forma de un lecho fluido (10-250 μm) dependerá del flujo y la ventaja del proceso es la corta duración de la exposición del producto a la acción de los productos sensibles a este factor. Se obtiene de forma esférica que tienen muy buenas aplicaciones es la elaboración de granulos útiles tras la incorporación del principio activo. No obstante, si el fármaco es utilizado, puede obtenerse un producto de buena calidad.

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 adosadas que se mueven girando en el plano horizontal y un sistema de cuchillas que giran en el plano vertical (figura 2.30).

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.

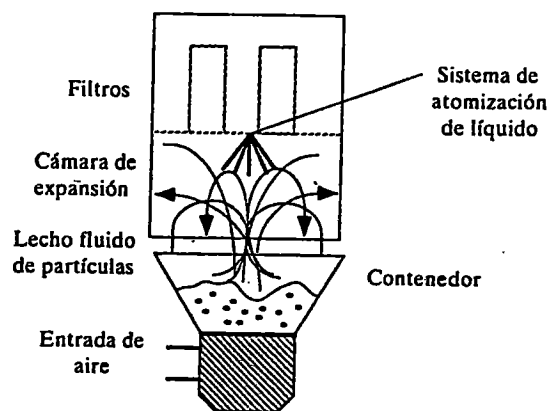


FIGURA 2.29. Granulador de lecho fluido.

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 adosadas que se mueven girando en el plano horizontal y un sistema de cuchillas que giran en el plano vertical (figura 2.30).

292
292
51

CAPÍTULO 2: FORMAS SÓLIDAS ORALES

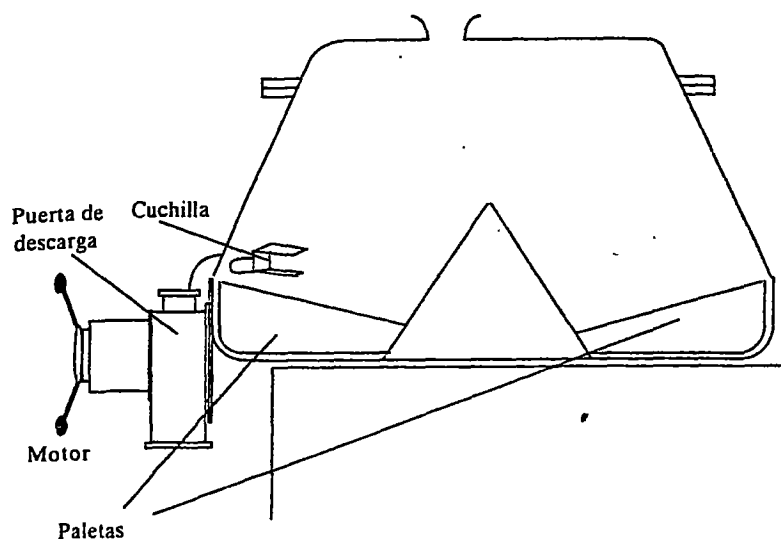


FIGURA 2.30. Esquema de un mezclador/granulador de alta velocidad.

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 las 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.

B) Pelletización

Para algunas aplicaciones puede ser deseable recurrir a la *pelletización*, procedimiento estrechamente relacionado con la granulación por vía húmeda, que puede definirse 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.

116 PARTE I: FORMAS FARMACÉUTICAS

Los procedimientos más utilizados en la compactación, el recubrimiento y la pelletización.

Uno de los equipos más habituales de Freund, que constituye el proceso de pelletización, es el que se muestra en la figura 2.31. La base de la máquina, a una velocidad, de forma que la fuerza centrífuga en los bordes del rotor, mientras el polvo se mezcla y posterior redondeamiento de las partículas. Posteriormente, los pellets se someten a una entrada de aire caliente. Esta técnica de pelletización del líquido de recubrimiento.

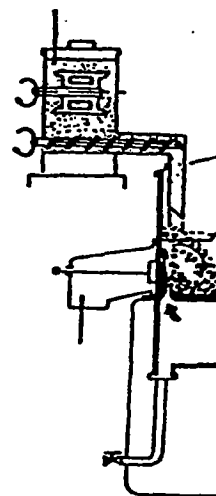


FIGURA 2.31. Esquema de un granulador de alta velocidad.

Otros sistemas empleados en la pelletización, un esquema de cuyo proceso se muestra en la figura 2.32. La pelletización por atomización.

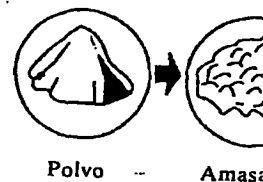


FIGURA 2.32. Diagrama esquemático de la pelletización por atomización.

morfología de la superficie de las partículas que constituyen dicha sustancia activa. Por ello, tiene gran interés en la fase de preformulación el análisis granulométrico, que proporciona información sobre el tamaño medio de las partículas, la homogeneidad y la forma de las mismas.

Las técnicas de análisis granulométrico habitualmente utilizadas son la microscopía óptica y la tamización analítica. Y para conocer directamente la superficie específica se emplea la técnica de adsorción de gases.

Para utilizar la microscopía óptica es necesario acondicionar previamente la muestra. Se prepara una suspensión de las partículas en un líquido de índice de refracción adecuado y en el que sean prácticamente insolubles. Se deposita una gota de la suspensión entre un portaobjetos y un cubreobjetos y la muestra así preparada se observa al microscopio. Para medir las partículas correctamente el microscopio debe llevar acoplado un ocular Watson. El número de partículas que hay que medir será como mínimo 100. Las partículas, según su tamaño, se agrupan en intervalos cuya amplitud seguirá una progresión previamente fijada y constante.

Cada vez tiene más auge la utilización de técnicas de difracción de rayo láser y de espectroscopia de correlación fotónica.

1.4.4. Cristalinidad y polimorfismo

En la figura 1.9 se recogen algunas de las diferentes posibilidades en las que se puede presentar una sustancia al estado sólido. El hábito cristalino y la estructura interna de una sustancia activa puede afectar a alguna de sus características tales como fluidez y estabilidad química. Hábito cristalino es la descripción del aspecto externo de los cristales, mientras que la estructura interna es la disposición de los elementos dentro del sólido. Una sustancia con una misma estructura cristalina interna puede presentarse con diferentes hábitos cristalinos en función de las condiciones en que ha cristalizado.

Por otro lado, se ha de diferenciar en la estructura interna de una sustancia al estado sólido las dos posibilidades de sustancia cristalina y amorfa. En la sustancia cristalina se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio la disposición de los átomos, moléculas o iones. En la sustancia amorfa no aparece esta ordenación. En ocasiones se puede conseguir que una sustancia solidifique al estado amorfo a partir de una disolución mediante precipitación o enfriamiento rápidos o por un proceso de liofilización.

Las sustancias amorfas son inestables y tienden a transformarse en cristalinas en un período de tiempo más o menos prolongado. Dado que sus características de fusión, disolución, etc., son diferentes (hay que aportar más energía para fundir o disolver una sustancia cristalina que una amorfa), en el período de reposición de las formas farmacéuticas se podría producir este cambio, con lo que se verían afectadas sus características macroscópicas (disoluciones que precipitan, creci-

miento cristalino en suspensión, es decir, su biodisponibilidad de una sustancia amorfa en

HABIT

ENT

PR

NO ESTE

FIGURA 1.9. Diferentes posibilidades

Un compuesto cristalino en un disolvente. Si el disolvente es adecuado, la sustancia se disuelve. Si el disolvente es inadecuado, la sustancia no se disuelve. Si la sustancia se disuelve, las dificultades que entrañan la disolución están en proporciones equilibradas y se incluirán en el estudio de la farmacocinética.

La identificación de la sustancia puede ser significativa. Si la sustancia no se disuelve, podría redundar en la velocidad de absorción en una forma farmacéutica.

En múltiples ocasiones, en todas las posibles formas de aparición de diversos polímeros, la liofilización en Biología y en Química natural pueda tener lugar.

En Cristalografía elemental y en Química sintéticos. Si una sustancia

12
169
43
269

miento cristalino en suspensiones y supositorios), así como su proceso de absorción, es decir, su biodisponibilidad. Esto constituye el mayor inconveniente al incluir una sustancia amorfa en una forma de dosificación.

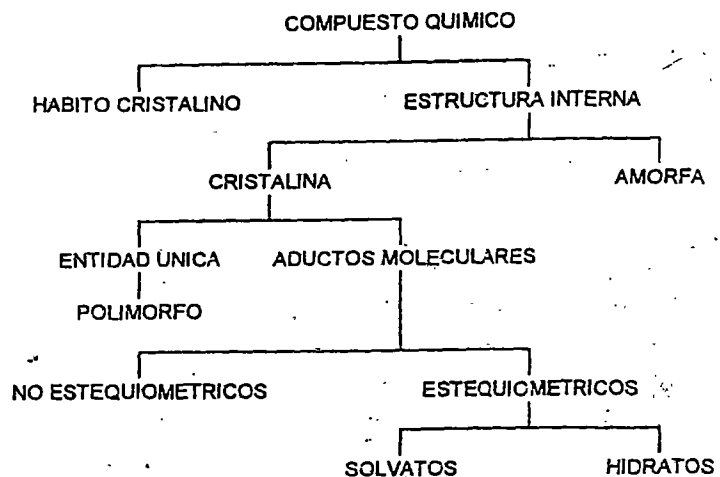


FIGURA 1.9. Diferentes posibilidades en que puede aparecer un compuesto químico al estado sólido.

Un compuesto cristalino puede cristalizar con una determinada cantidad de disolvente. Si el disolvente de cristalización no está en proporciones estequiométricas con la sustancia activa, esta posibilidad al estado sólido se debe rechazar, por las dificultades que entraña su reproductibilidad. Si el disolvente de cristalización está en proporciones estequiométricas, origina los solvatos, de los cuales sólo se incluirán en el estudio de preformulación los hidratos.

La identificación de los hidratos es importante, porque sus parámetros de solubilidad pueden ser significativamente inferiores a los de las formas anhidras, lo que podría redundar en la velocidad y cantidad de fármaco absorbido, al incluir el hidrato en una forma farmacéutica.

En múltiples ocasiones cuando se inicia la preformulación no se tienen tipificadas todas las posibles formas al estado sólido del principio activo y es posible la aparición de diversos polimorfos. "Polimorfismo" es un término técnico que se utiliza en Biología y en Cristalografía para describir el hecho de que un fenómeno natural pueda tener lugar de dos o más formas diferentes.

En Cristalografía el polimorfismo se refiere a materiales cristalinos naturales o sintéticos. Si una sustancia se presenta en dos formas cristalinas, a una tempera-

cc.
ac.
de

ácido acetilsalicílico) interaccionar formando un complejo conocido es la interacción con el carbonato cálcico. La velocidad de disolución de este complejo. Por todas estas razones se estudió el efecto de variar las características de la formulación con distintos tipos de excipientes *in vitro* que se encuentran

100

Page _____

1.3.6. *Ensayos de ve*

Estos ensayos sirv
disuelve en un medio lí
ve. De esta manera, se
pio activo que afecte a
biodisponibilidad. Dad
concreto del tracto dige
minada ventana de abs
la importancia que tiene
fase de preformulación
proceso de disolución i
disolución del fármaco

Para realizar los ensayos de características aparecen requisitos que pueden describir como: las cajas que contendrán el material de policarbonato, de forma que esto permite utilizar hasta 10 cajas homogéneas un vástago de la forma de dosificación de antemano. El conjunto de ensayos. Mediante un orificio se mide el tiempo que dure el

Es necesario realizar condiciones hasta completar la disolución del principio activo, evaluar bien las condiciones predictivo de las características de control rutinario, administrar el medicamento. Por lo tanto, el estudio de cesión y

solubilidad

e la formulación pueden afectar, y, por lo tanto, a las características (Shargel y Yu, 1993).

es de administración oral
éuticas

	K_o	T_{max}	AUC
	↑	↓	↑/-
	↓	↑	↓/-
	↓	↑	↓/-
s	-	-	-
	↓	↑	↓/-
	↓	↑	↓/-

ax: tiempo en que se alcanza la máxima
e relaciona concentraciones plasmáticas

o de disgregación, pueden lo que se alcanzan antes la biodisponibilidad de principios lubricantes suelen ser en cantidades grandes pueden absorción y en algunos casos miento suelen menguar las disminuir el valor de AUC, lubles, no alteran la velocidad, como se ha descrito idad o con polivinilpirrolidona seguir elevar los valores de otros excipientes los efectos excipiente.

tre los excipientes y determinar en sus características como bicarbonato sódico ácidos (por ejemplo, el

ácido acetilsalicílico) y hacer más rápida la absorción. Otros excipientes pueden interaccionar formando complejos de distinta solubilidad; quizá el ejemplo más conocido es la interacción de las tetraciclinas con excipientes cálcicos (por ejemplo, el carbonato cálcico) en que se forman complejos insolubles que retrasan la velocidad de disolución.

Por todas estas razones, en los estudios de preformulación es necesario estudiar las características de velocidad de disolución del principio activo solo y en combinación con distintos excipientes. Estos estudios se realizan mediante pruebas *in vitro* que se encuentran tipificadas y estandarizadas en las farmacopeas.

1.3.6. Ensayos de velocidad de disolución *in vitro*

Estos ensayos sirven para conocer la velocidad con que un principio activo se disuelve en un medio líquido (generalmente acuoso) y la cantidad total que se disuelve. De esta manera, se puede conocer si existe alguna interacción excipiente/principio activo que afecte a la velocidad de disolución y, por lo tanto, pueda influir en la biodisponibilidad. Dado que la absorción se lleva a cabo en un tramo más o menos concreto del tracto digestivo, es primordial que, cuando el fármaco alcance la denominada ventana de absorción, esté ya al estado molecular, es decir, disuelto; de ahí la importancia que tiene el estudio del proceso de disolución del principio activo en la fase de preformulación y de la forma de dosificación en la fase de formulación. Un proceso de disolución inadecuado obliga a rediseñar la composición para asegurar la disolución del fármaco en el tiempo prefijado y según el objetivo marcado.

Para realizar los estudios de disolución se utilizan los dispositivos cuyas características aparecen recogidas en los códigos oficiales. En términos generales, se pueden describir como unos recintos termostatzados donde se encuentran las vasijas que contendrán el medio de disolución. Las vasijas pueden ser de vidrio o de policarbonato, de forma cilíndrica con el fondo redondo. Su capacidad es tal que permite utilizar hasta 1.000 ml de medio de disolución. Para mantener el medio homogéneo un vástago en forma de paleta, o con otro accesorio donde se incluirá la forma de dosificación que se va a ensayar, gira a una velocidad que se puede fijar de antemano. El conjunto permanece aislado del exterior para evitar evaporaciones. Mediante un orificio practicado en la tapa se pueden extraer las muestras durante el tiempo que dure el ensayo.

Es necesario realizar un gran número de estudios de disolución en distintas condiciones hasta comprobar y elegir cuáles son las más idóneas para caracterizar la disolución del principio activo y de sus formulaciones. Es importante estandarizar bien las condiciones del estudio de disolución para que sirvan como método predictivo de las características biofarmacéuticas *in vivo* y posteriormente como medio de control rutinario de los lotes industriales a realizar cuando se comercialice el medicamento. Por estas razones, es necesario establecer las relaciones entre los estudios de disolución *in vitro* y las experiencias *in vivo*.

1.3.7. Correlación *in vitro*/*in vivo*

Como se ha comentado anteriormente, una vez que el método de velocidad de disolución se ha puesto a punto debe servir para correlacionar los resultados de un experimento en laboratorio, el de velocidad de disolución (método *in vitro*) con las características biofarmacéuticas de absorción (método *in vivo*). Esta correlación se puede hacer en aquellas formulaciones con principios activos en los que la absorción tiene como etapa limitante la velocidad de disolución y son probablemente las formulaciones del ácido acetilsalicílico las más estudiadas. Se pueden intentar correlacionar varios parámetros como son velocidad de disolución *in vitro* y velocidad de absorción *in vivo*, porcentaje de medicamento disuelto y porcentaje absorbido (indicaría biodisponibilidad), cantidad de medicamento disuelto y concentraciones plasmáticas... La figura 1.6 muestra la relación existente entre la biodisponibilidad y la cantidad de ácido acetilsalicílico disuelto a los 60 minutos en un aparato de velocidad de disolución, según el método de cestillos, utilizando seis formulaciones distintas con la misma cantidad de principio activo.

Como se puede apreciar en la figura 1.6, existe una relación directa entre la cantidad absorbida (expresada en la figura como biodisponibilidad) y los resultados del ensayo *in vitro* de velocidad de disolución. En general, al aumentar la velocidad de disolución suele aumentar la absorción y, por ello, la biodisponibilidad. En los principios activos cuyo proceso de absorción oral es rápido, pequeñas modificaciones en la formulación que alteren la velocidad de disolución se reflejan en cambios en la absorción y en las curvas de niveles plasmáticos obtenidos. Sin embargo, en aquellos fármacos en los que el proceso de absorción se produce lentamente (en los que la absorción es la etapa limitante), alteraciones en las formulaciones que afecten la disolución del principio activo puede que no se vean reflejadas en las características *in vivo*.

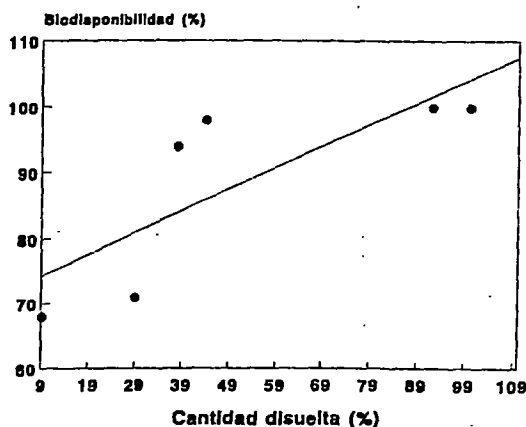


FIGURA 1.6. Relación entre la cantidad de medicamento disuelto *in vitro* y la biodisponibilidad obtenida con seis formulaciones distintas de ácido acetilsalicílico.

La figura 1.7 muestra de tres formulaciones con paletas como medicinas con un granulado capsulado con ovoalbúmina bierto con polímero plasmáticas obtenidas pueden ver en la figura: diferencias en la velocidad de disolución. Se ve que el parámetro con rapidez. La formulación hecha, es útil para enno es suficiente como pdo se compara con la f cápsulas con polímeros (formulación 3), entonces sus características biofa

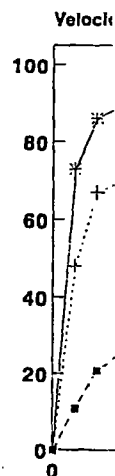


FIGURA 1.7. Velocidad de disolución de tres formulaciones de paracetamol: * granulado de paracetamol.

Existen numerosos casos de correlación entre los ensayos de disolución *in vitro* y la absorción *in vivo*. En estos casos co

10
18

que el método de velocidad de disolución (método *in vitro*) con el método *in vivo*). Esta correlación se basa en los principios activos en los que la velocidad de disolución y son probablemente más estudiadas. Se pueden relacionar la velocidad de disolución *in vitro* con el porcentaje de medicamento disuelto y la relación existente entre la velocidad de disolución a los 60 minutos en el método de cestillos, utilizando seis principios activos.

una relación directa entre la velocidad de disolución (y los resultados obtenidos) y los resultados generales, al aumentar la velocidad de disolución, la biodisponibilidad. Si la velocidad de disolución es rápida, pequeñas modificaciones en las formulaciones que no se vean reflejadas en

La figura 1.7 muestra los resultados de un estudio de velocidad de disolución de tres formulaciones distintas de paracetamol en solución amortiguadora pH 7,4 con paletas como medio de agitación. Las formulaciones representadas se corresponden con un granulado de paracetamol (formulación 1), paracetamol microencapsulado con ovoalbúmina (formulación 2) y paracetamol microencapsulado recubierto con polímero acrílico (formulación 3). Las curvas de concentraciones plasmáticas obtenidas con estas tres formulaciones administradas por vía oral se pueden ver en la figura 1.8. Como se puede apreciar en la figura 1.7, existen diferencias en la velocidad de disolución de las tres formulaciones. La formulación 1 cede muy rápido el paracetamol que se disuelve en muy poco tiempo y se absorbe con rapidez. La formulación 2 cede un poco más lentamente el paracetamol (de hecho, es útil para enmascarar su sabor amargo), pero el retraso en la disolución no es suficiente como para que se alteren las características farmacocinéticas cuando se compara con la formulación 1. Sin embargo, cuando se recubren las microcápsulas con polímeros acrílicos y se retrasa más la velocidad de disolución (formulación 3), entonces sí se aprecian algunas diferencias significativas en cuanto a sus características biofarmacéuticas y farmacocinéticas.

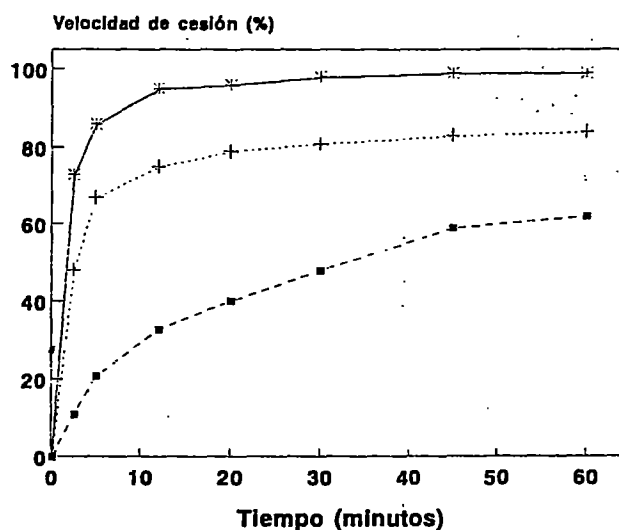


FIGURA 1.7. Velocidad de cesión *in vitro* de tres formulaciones de paracetamol en tampón pH 7,4. *: granulado de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

Existen numerosos casos de medicamentos en los que no hay buena correlación entre los ensayos de cesión *in vitro* y las características de biodisponibilidad *in vivo*. En estos casos conviene estudiar todas las posibles modificaciones que se

pueden realizar en los ensayos de cesión *in vitro* (incorporación de tensioactivos con principios activos muy poco solubles, distintos fluidos acuosos...) y en algunos casos se puede acabar concluyendo que, al no existir correlación en esas formulaciones, no tiene sentido realizar ensayos de cesión *in vitro* como sucede con algunos productos muy lipófilos como vitaminas liposolubles o algunos ésteres de tioromicina.

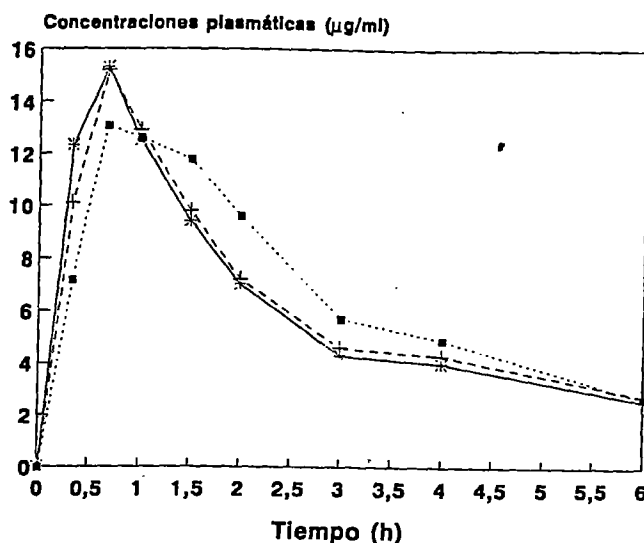


FIGURA 1.8. Concentraciones plasmáticas de paracetamol obtenidas después de la administración oral de tres formulaciones de paracetamol. *: granulado de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

1.4. Consideraciones fisicoquímicas

En este epígrafe se incluyen los estudios destinados a conocer en profundidad la sustancia activa, para obtener el máximo de datos de interés galénico y conocer las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa pura y en mezcla con determinados disolventes, excipientes y materiales de acondicionamiento. Algunos de estos estudios se llevan a cabo en condiciones extremas de temperatura, luz, humedad y oxígeno para acelerar y así poder detectar posibles reacciones entre los componentes.

1.4.1. Descripción del estado físico

El primer paso en el conocimiento de una sustancia podría ser la descripción de su estado físico. La mayoría de los fármacos utilizados en la actualidad son sólidos

dos a las condiciones de al estado líquido son medicamentos activos gaseosos.

Entre los escasos fármacos se encuentran el nitroglicerol (nitroglicerol), el dimecaprol (oro o mercurio), la nitrovasol (nitrovasol) y el ácido undecilenoico.

Los principios activos que se abordan su preformación, deben de ser para aislarlos de la atmósfera, es un líquido amarillo. Se formula al estado líquido, tienen una gasa. En el momento de los dedos, el líquido humedece el paciente.

Este tipo de fármacos, pero la nitroglicerol para su administración se mide durante el período se acondicionen en recipientes que les aisle.

1.4.2. Microscopia

El examen microscópico se realiza dentro de la fase de control sobre la forma de las partículas, etc. Asimismo se puede determinar el tamaño de partícula por microscopia, e incluso por técnicas relativas al tamaño de la materia prima en algunas ocasiones con las microfotografías de lote a otro.

1.4.3. Tamaño de partícula

La disolución, la reacción y la homogeneidad de la forma

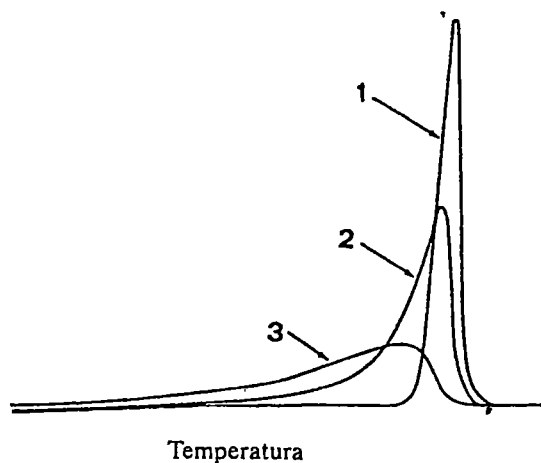


FIGURA 1.12. Curvas de DSC correspondientes al ácido benzoico: (1) ácido benzoico patrón, (2) ácido benzoico con una pureza del 98,6%, (3) ácido benzoico con una pureza del 97,2%.

1.4.6. Solubilidad

Uno de los estudios de mayor interés en preformulación es el dedicado al conocimiento de la disolución del fármaco, etapa previa a su absorción. Tanto si el posible fármaco se va a incluir en una forma sólida como en una forma líquida, la disolución es un proceso que siempre se llevaría a cabo, bien después de la administración (formas sólidas), inmediatamente antes de ésta (formas de disolución extemporánea) o en la etapa de fabricación (formas líquidas).

Se ha observado que los fármacos que presentan baja solubilidad en fluidos acuosos a menudo presentan una absorción escasa o errática. Asimismo, las variaciones en niveles plasmáticos interindividuales e intraindividuales que se obtienen después de la administración oral suelen ser bastante frecuentes en el caso de fármacos poco hidrosolubles.

El polimorfismo, el grado de hidratación, la cristalinidad, así como el que el fármaco se presente como una u otra sal son factores que condicionan su solubilidad. En consecuencia, los estudios de solubilidad, sobre todo de fármacos poco solubles, se diseñarán teniendo en cuenta los factores citados. Los estudios de solubilidad en la etapa de preformulación incluyen:

- Determinación de pKa.
- Influencia de la temperatura.
- Perfil de solubilidad en función del pH.
- Coeficiente de reparto.
- Mecanismos de solubilización.
- Velocidad de disolución.

Al realizar un estudio prefijar factores como la etc. Para determinar la mantiene un exceso de. Después de transcurrido, se procede a filtrar soluto es un líquido in para eliminar la fra

En el caso de sustan solubilidad se realizará de forma diferente a la

Los estudios de solub 0,1M, todos a temperatur a 37 °C. Estos últimos dat suspensiones y disolucio

Los estudios de solu tancia, pero proporcion para la etapa de desarro

A) Determinación de p

En el caso de sustan su pKa reviste gran inte maco y el pH del medic términos generales, sól través de membrana.

En los ácidos carbox del ultravioleta y su co directa. La forma no io que la relación forma io de soluciones amortigu corresponderá a la orde al logaritmo de la relaci ción de Hendersson-Ha

B) Influencia de la temp

En la mayoría de lo to, al aumentar la temp



benzoico: (1) ácido benzoico patrón,
benzoico con una pureza del 97,2%.

nulación es el dedicado al cono-
a su absorción. Tanto si el posi-
o es a forma líquida, la diso-
ien después de la administración
rmas de disolución extemporá-

baja solubilidad en fluidos acuo-
ítica. Asimismo, las variaciones
duales que se obtienen después
tes en el caso de fármacos poco

istalinidad, así como el que el
es que condicionan su solubili-
sobre todo de fármacos poco
s citados. Los estudios de solu-

Al realizar un estudio de solubilidad o de velocidad de disolución se han de prefi-
jarse factores como la temperatura, el pH del medio, la composición del medio,
etc. Para determinar la solubilidad en equilibrio de un soluto en un disolvente, se
mantiene un exceso de soluto en el disolvente elegido a temperatura constante.
Después de transcurrido un período de tiempo suficiente para alcanzar la satura-
ción, se procede a filtrar el líquido y se evalúa la cantidad de soluto disuelto. Si el
soluto es un líquido inmiscible (líquido oleoso), hay que recurrir a la centrifuga-
ción para eliminar la fracción no disuelta.

En el caso de sustancias no estables en medio acuoso, la determinación de su
solubilidad se realizará de forma similar, pero los datos obtenidos serán evaluados
de forma diferente a la habitual para evitar errores.

Los estudios de solubilidad se suelen hacer en agua, ClH 0,01M, ClH 0,1M y NaOH
0,1M, todos a temperatura ambiente, así como en solución amortiguadora de pH 7,4
a 37 °C. Estos últimos datos son útiles cuando se vayan a preparar formulaciones como
suspensiones y disoluciones para estudios farmacológicos y de toxicidad.

Los estudios de solubilidad *in vitro* no predicen la acción biológica de una sus-
tancia, pero proporcionan información útil para los posteriores estudios *in vivo* y
para la etapa de desarrollo, antes de evaluar el fármaco en seres humanos.

A) Determinación de pKa

En el caso de sustancias con carácter ácido o básico débil, la determinación de
su pKa reviste gran interés, dado que la relación numérica entre el pKa del fár-
maco y el pH del medio condiciona su grado de ionización y, como es sabido, en
términos generales, sólo las formas no ionizadas son susceptibles de absorción a
través de membrana.

En los ácidos carboxílicos la forma ionizada absorbe con frecuencia en la región
del ultravioleta y su concentración puede determinarse por espectrofotometría
directa. La forma no ionizada absorberá a diferente longitud de onda, de forma
que la relación forma ionizada/forma no ionizada podrá determinarse en una serie
de soluciones amortiguadoras de diferentes valores de pH. Así, el valor del pKa
corresponderá a la ordenada al origen que se obtiene al representar el pH frente
al logaritmo de la relación fracción ionizada/fracción no ionizada, según la ecua-
ción de Hendersson-Hasselbach:

$$pH = pK + \log (A^-/AH) \quad [1.2]$$

B) Influencia de la temperatura

En la mayoría de los casos, la disolución es un proceso endotérmico; por tan-
to, al aumentar la temperatura, aumentará el parámetro solubilidad. Pero no pue-

de olvidarse que para algunos solutos su disolución es un proceso que transcurre con desprendimiento energético, en cuyo caso un aumento de la temperatura supondría una disminución en la solubilidad. El conocimiento de la influencia de la temperatura en la solubilidad es útil a la hora de diseñar una forma de dosificación y para fijar las condiciones de almacenamiento.

C) Perfil de solubilidad en función del pH

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior de determinación del pK_a , el pH del medio donde se lleva a cabo la disolución condiciona la solubilidad de los solutos con carácter ácido y básico débil. La solubilidad total será función de la solubilidad de la forma no ionizada (independiente del pH del medio) y la solubilidad de la forma ionizada (dependiente del pH del medio), según la expresión:

$$S = S_{AH} + C_{A-} \quad [1.3]$$

donde S es la solubilidad total, S_{AH} es la solubilidad de la forma no ionizada, y C_{A-} es la concentración de la forma ionizada.

D) Coeficiente de reparto

El coeficiente de reparto es una medida de la lipofilia de un compuesto. Se determina la solubilidad de la sustancia activa en fase acuosa (por lo general agua) y en fase oleosa (habitualmente octanol) mediante el contacto directo de las dos fases. Se mantiene el sistema a temperatura constante en agitación para favorecer la saturación de los dos medios. Una vez que se ha alcanzado el equilibrio, se separan las dos fases inmiscibles y se determina la concentración de fármaco disuelto en cada una de ellas.

Esta determinación tiene un gran interés porque al ser las membranas biológicas de naturaleza lipídica, la capacidad que tendrán las moléculas de fármaco para atravesar estas membranas, y en consecuencia absorberse, puede estar muy relacionada con el valor numérico del coeficiente de reparto aceite/agua.

En el caso de emulsiones de administración parenteral, el valor del coeficiente de reparto proporciona información sobre la duración de efectos del fármaco. Si el coeficiente de reparto es alto (favorable a la fase lipídica), cabe esperar un efecto sostenido si el medicamento se disuelve en la fase oleosa de la emulsión. Los datos de coeficiente de reparto también resultan útiles para poner a punto métodos de separación analítica en la valoración del fármaco.

E) Mecanismos de solubilidad

En el caso de sustancias, se deben incluir en la dicho principio activo. Un cosolvente al sistema acuoso suele utilizar propilenglicol etc., formando mezclas bioporan al agua. Estas mezclas de dieléctrica adecuado a las hidrosolubles. Así, estas mezclas líquidas de fármacos fenitoína, etc.

La complejación es otro mecanismo para solubilizar los insolubles. La complejación

donde $[D]$ es la concentración del ligando libre en solución.

Un complejo es una asociación débil entre una sustancia y un principio activo. La formación del complejo es más favorable cuando las moléculas son capaces de dar o aceptar un par de electrones. El complejo formado entre benzocaína y el grupo negativo del oxígeno del nitrógeno de la cafeína.

La formación de un complejo aumenta la solubilidad de las fases.

Otra forma de mejorar la solubilidad, al estado sólido, es mediante la formación de un complejo de carácter no iónico. A concentraciones por encima de 100 mg/ml pueden ocluir en su interior aumentando su solubilidad.

ón es un proceso que transcurre
umento de la temperatura supon
amiento de la influencia de la tem
ñar una forma de dosificación y

rior de determinación del pKa,
ón condiciona la solubilidad de
solubilidad total será función
ndiente del pH del medio) y la
pH del medio), según la expre-

[1.3]

de la forma no ionizada, y C_A

lipofilia de un compuesto. Se
e acuosa (por lo general agua)
el contacto directo de las dos
te en agitación para favorecer
canzado el equilibrio, se sepa-
ntración de fármaco disuelto

ie al ser las membranas bio-
ndrán las moléculas de fár-
cuencia absorberse, puede
coeficiente de reparto acui-

nteral, el valor del coeficien-
ción de efectos del fármaco.
se lipídica), cabe esperar un
se ole de la emulsión. Los
s pa poner a punto méto-
co.

E) Mecanismos de solubilización

En el caso de sustancias activas que presenten baja solubilidad en fluidos acuosos, se deben incluir en la fase de preformulación estudios destinados a solubilizar dicho principio activo. Una forma de incrementar la solubilidad es incorporar un cosolvente al sistema acuoso. Como cosolvente para preparar formas líquidas se suele utilizar propilenglicol, etanol, glicerina, dimetilacetamida, polietilenglicol, etc., formando mezclas binarias con agua, o ternarias si dos cosolventes se incorporan al agua. Estas mezclas tienen como finalidad presentar un valor de constante dieléctrica adecuado a los requisitos de solubilidad de las sustancias activas poco hidrosolubles. Así, estas mezclas binarias y ternarias se utilizan para preparar formas líquidas de fármacos como reserpina, digoxina, diazepam, clordiazepóxido, fenitoína, etc.

La complejación es otra forma de mejorar la solubilidad en agua de compuestos insolubles. La complejación puede describirse según la expresión:

$$n[D] + m[L] = [D_n : L_m] \quad [1.4]$$

donde $[D]$ es la concentración del fármaco libre en disolución; $[L]$, la concentración del ligando libre en disolución, y $[D_n : L_m]$, la concentración del complejo en disolución.

Un complejo es una entidad que se forma cuando dos moléculas, como, por ejemplo, un fármaco y un agente solubilizante (ligando), se unen entre sí por fuerzas débiles tipo dipolo-dipolo o enlace de hidrógeno. Para que tenga lugar la formación del complejo es necesario que las moléculas de fármaco y ligando sean capaces de dar o aceptar un par de electrones. En el clásico ejemplo del complejo formado entre benzocaína y cafeína, la unión se produce debido a la parcial carga negativa del oxígeno del carboxilo de la benzocaína y la parcial carga positiva del nitrógeno de la cafeína.

La formación de un complejo soluble se puede determinar con la técnica de solubilidad de fases.

Otra forma de mejorar la solubilidad puede ser con la incorporación a la formulación, al estado sólido o en disolución, de un agente tensioactivo, preferentemente de carácter no iónico, en concentraciones tales que, al disolverse, se encuentre a concentraciones por encima de la crítica micelar. Así, las micelas formadas pueden ocluir en su interior parte de las moléculas del soluto no hidrosoluble, aumentando su solubilidad en medios acuosos.

29
55
28

influenciada por diferentes pro-
na, la forma y el tamaño de las
s partículas.

na y hábito cristalino, el tamaño
e tarda en disolverse el sólido.
encuentran normalizadas en las
entes condiciones que pueden

ritos en la farmacopea; suelen
ad de 1.000 ml. Si el principio
recipientes más grandes.

Este es el medio fisiológico nor-
ncipio activo en el organismo.

900 ml. Es muy frecuente uti-
e varían entre pH 1 hasta pH

ntar. fluidos con los que se
or vía oral al atravesar las dis-
ntos pH pueden predecir si el

el intestino y a qué velocidad.
nes amortiguadoras y el estu-

medio de control de calidad
de cesión sostenida... En oca-

aden al medio de disolución
mayor exactitud las condicio-

de haber secreciones de enzi-
las sales biliares.

aunque existe la posibilidad
r la cesión en formulaciones

piel suele estar aproximada-

an los movimientos peristál-
a estar expuestos los medi-

e utilizando dos dispositivos de
En sistema de cestillo el

o metálico formado por una

mall, mientras que en el dispositivo de palas el medicamento se encuentra en el fondo del vaso en el que se produce una agitación a consecuencia del giro de unas paletas. Las velocidades de giro en ambos casos varían según el medicamento generalmente entre 25 y 150 rpm.

Los métodos de farmacopea pueden variar, dependiendo del sistema de agitación y la colocación de la muestra que se vaya a estudiar: cestillo (aparato 1 de USP 23), paletas (aparato 2 de USP 23), disco para formulaciones tópicas (aparato 3 de USP 23), cilindro para preparados transdérmicos tópicos (aparato 4 de USP 23), disco con movimiento rotatorio para formulaciones tópicas (aparato 5 de USP 23). Los aparatos también pueden ser de flujo continuo, en los que, como su nombre indica, el líquido en que se estudia la disolución está pasando constantemente por el dispositivo donde se localiza el medicamento. De este último sistema existen distintas variantes para estudiar formas orales sólidas (comprimidos, cápsulas, gránulos) o semisólidas de administración rectal o vaginal (supositorios y óvulos).

1.4.7. Propiedades de flujo

Las sustancias pulverulentas de interés en la industria farmacéutica se pueden subdividir en dos grupos según sus propiedades de flujo:

- Sustancias de flujo libre.
- Sustancias cohesivas.

Las propiedades de flujo de una sustancia pulverulenta están afectadas por los cambios de tamaño de partícula, la densidad, la forma, las cargas electrostáticas y la humedad absorbida, factores que pueden producirse durante la etapa de formulación o en el curso de la fabricación. Como resultado, una sustancia activa que inicialmente presentaba buenas propiedades de flujo puede volverse cohesiva durante la etapa de desarrollo, lo que obliga a cambiar completamente la formulación. Los estudios de fluidez en la etapa de preformulación permiten conocer de forma cuantitativa las modificaciones debidas a la incorporación de cada nuevo componente y también sirven para orientar los tratamientos a efectuar con el fin de que el flujo sea óptimo. Para medir la fluidez se pueden utilizar mecanismos más o menos complicados que permitan evaluar la velocidad de caída de la masa pulverulenta a través de orificios de diferentes diámetros.

La densidad aparente, el ángulo de reposo y la compresibilidad son características o parámetros íntimamente relacionados con la fluidez de una masa pulverulenta.

A) Densidad aparente

La densidad aparente de un sólido depende fundamentalmente del método de cristalización empleado en su purificación y del grado de pulverización. Cuando la

densidad aparente de una sustancia no es la adecuada, se puede modificar este parámetro por pulverización o mediante la incorporación a la formulación de sustancias con densidad bastante diferente a la de la sustancia activa.

El valor numérico de densidad aparente de una materia activa tiene gran interés sobre todo en los casos siguientes:

- Cuando se va a dosificar una dosis grande en cápsulas o sobres.
- Cuando va a formar parte de una formulación en la que es minoritaria y su densidad es muy diferente de la del resto de los componentes.

Para evaluar la densidad aparente, ha de distinguirse entre la densidad aparente de la masa sólida sin manipular y la densidad aparente de la masa sólida apelmazada. El método implica pesar 100 gramos del producto y dejarlos caer en una probeta. El volumen que ocupe servirá para determinar la densidad aparente de la masa sólida sin apelmazar (ecuación 1.5). A continuación se deja caer desde una altura de 3 mm la probeta cargada 1.250 veces, consiguiendo así su apelmazamiento (normas DIN). Se anota el nuevo valor de volumen que ocupa la masa apelmazada, que servirá para determinar la densidad aparente de la masa apelmazada (ecuación 1.6). Es decir:

$$da = m/va \quad [1.5]$$

$$daa = m/vaa \quad [1.6]$$

donde da es la densidad aparente de la masa sin apelmazar; m es la masa de la sustancia; va es el volumen que ocupa la masa sin apelmazar; daa es la densidad aparente de la masa apelmazada; y vaa es el volumen que ocupa la masa apelmazada.

Así mismo, siempre que sea posible, se calculará la densidad real de la sustancia, para lo que se puede utilizar el método del picnómetro.

B) Ángulo de reposo

Cuando una masa pulverulenta se deja caer libremente, las partículas de sólido se agrupan formando un cono. El ángulo formado por la horizontal y la generatriz del cono se denomina "ángulo de reposo" y su valor numérico es indicativo de la capacidad de fluir de la masa pulverulenta. Así, se considera que las sustancias con ángulo inferior a 25 °C fluyen libremente, mientras que las que tienen un ángulo superior a 45 °C son sustancias cohesivas en las que se tiene que mejorar su fluidez.

C) Compresibilidad

El término "compresibilidad" se refiere a la capacidad de las sustancias para compactarse por efecto de la presión, reduciendo el volumen de la masa sin apelmazar.

Con

La compresibilidad se expresa en porcentaje. En el cuadro 1.3 se dan los valores de los excipientes.

Características de fluidez

MATERIA
Celulosa
Emulsi
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Estearato magnésico
Dióxido de titanio
Talco

1.4.8. Estabilidad

El principio activo es el componente activo de la formulación. Normalmente, los principios activos se emplean en una forma que con las sustancias excipientes forman la misma forma que con las sustancias excipientes.

Los objetivos de un estudio de estabilidad son:

- Establecer las condiciones de almacenamiento del principio activo (temperatura, humedad, etc.).
- Determinar las vías de degradación, orden uno, etc.
- Identificar o establecer los productos de degradación.
- Obtener información sobre la estabilidad del producto.

se puede modificar este parámetro para la formulación de sustancias activas.

La materia activa tiene gran importancia.

en capsulas o sobres.

En la que es minoritaria y sus componentes.

Se refiere a la densidad aparente de la masa sólida pulverulenta y dejarlos caer en una columna para determinar la densidad aparente de la muestra. Se deja caer desde una altura constante, midiendo así su apelmazamiento. Se ocupa la masa apelmazada y se divide la masa apelmazada (ecuación 1.5)

[1.5]

[1.6]

Apelmazar; m es la masa de la muestra apelmazada; d_{aa} es la densidad aparente de la muestra que ocupa la masa apelmazada.

La densidad real de la sustancia pulverulenta.

Por lo tanto, las partículas de sólido por la horizontal y la generalización numérica es indicativo. Así, se considera que las sustancias que tienen una buena fluidez y se tiene que mejorar.

C) Compresibilidad

El término "compresibilidad" se refiere a la capacidad de las sustancias pulverulentas para compactarse. Numéricamente es una relación de densidades aparentes de la masa sin apelmazar y apelmazada, según la expresión:

$$\text{Compresibilidad (\%)} = (d_{aa} - d/d_{aa}) 100 \quad [1.7]$$

La compresibilidad de una masa pulverulenta está en relación inversa a su fluidez. En el cuadro 1.3 se recogen los valores de compresibilidad y fluidez de algunos excipientes.

CUADRO 1.3
Características de fluidez y compresibilidad de diferentes excipientes de uso farmacéutico

MATERIAL	COMPRESIBILIDAD	FLUIDEZ
Celutab	11	Excelente
Emcompress	15	Excelente
Lactosa monohidrato.	19	Aceptable
Almidón de maíz	26	Débil
Estearato magnésico	31	Débil
Dióxido de titanio	34	Mala
Talco	49	Mala

1.4.8. Estabilidad

El principio activo es el objeto de los estudios de estabilidad a nivel de preformulación. Normalmente, las características de estabilidad de las sustancias auxiliares empleadas en una formulación son conocidas. Si no es así, se procede de la misma forma que con las sustancias activas.

Los objetivos de un programa de estabilidad en la etapa de preformulación son:

- Establecer las principales causas de alteración o factores de inestabilidad del principio activo (efecto de la luz, temperatura, humedad, oxígeno y pH del medio).
- Determinar las vías de degradación y la cinética a las que cursan (orden cero, orden uno, etc.).
- Identificar o establecer la naturaleza de los posibles productos de degradación.
- Obtener información para el diseño de estudios sucesivos.

proceso mediante el cual el medicamento pierde su forma y queda disuelto o suspendido en un medio líquido, previo a la disolución y, aunque la rápida disgregación implicaba una pérdida de actividad, la experiencia demostró que la disgregación recogidos en las farmacias y sencillos para conocer y garantizar la calidad (comprimidos y cápsulas) desde el punto de vista biofarmacéutico, el control de la disolución, que es el que se corresponde con la biodisponibilidad.

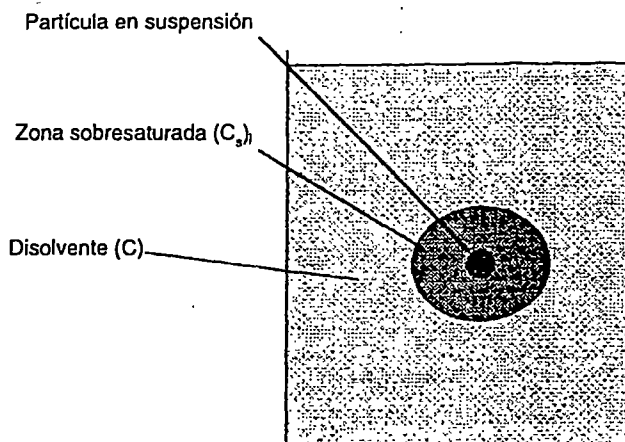


FIGURA 1.5. Disolución de una partícula sólida en un disolvente.

el que una sustancia química se disuelve en un medio líquido. La disolución se realiza siempre en un medio líquido (algunas sustancias se disuelven en gases, como el caso de la anestesia por inhalación). La velocidad de disolución es un parámetro importante en la farmacocinética.

por una serie de parámetros relacionados con la disolución:

- Tamaño de partícula.
- Coeficiente de solubilidad.
- Cristalinidad.

1.3.4. Características fisicoquímicas implicadas en la solubilidad

Aunque se comentarán con más detalle en un apartado posterior, merece la pena abordar aquí algunos de las propiedades que más pueden afectar a la solubilidad:

El tamaño de partícula afecta, puesto que influye en la superficie de la partícula y, por lo tanto, según se vio en la ecuación de Noyes-Whitney, puede aumentar la velocidad de disolución. Al disminuir el tamaño (por ejemplo, al micronizar un principio activo), aumenta la superficie específica y la velocidad de disolución.

El coeficiente de solubilidad depende, entre otros factores, de si la molécula puede o no ser ionizada, si se utiliza una sal (y el tipo de sal), si es una forma anhidra o hidratada (generalmente las formas anhidras son más solubles). Todas estas características influyen en la solubilidad.

Que el principio activo esté o no cristalizado también afecta a la solubilidad y la velocidad de disolución. Las formas amorfas son generalmente más solubles que las formas cristalinas. Otra peculiaridad importante, en el caso de formas cristalinas, es la posible formación de polimorfos. Los polimorfos pueden presentar distintas características de solubilidad y, por lo tanto, distinta biodisponibilidad.

Por todas estas razones es necesario una buena caracterización fisicoquímica, como se comenta con más detalle en un apartado posterior.

284
284

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 06 01295

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K 31/00

Concepto Técnico No. 3333

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP2004/007309
Fecha de Presentación Internal. 05/07/2004

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 27 - 46
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 246 - 249. Se aclara que es la misma materia presentada inicialmente, en la cual se hicieron las restricciones de claridad pedidas por este Despacho
- 1.3. Oposiciones: Presentada por Grufarma: Folios 106 - 152
- 1.4. Rta a la oposición: Folios 154 - 178
- 1.5. Prioridad: Presentada en Estados Unidos, el 11.07.03, bajo el número 60/486600 y la 60/568204 de 05.05.04

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Forma de dosificación oral de mesilato de saquinavir".

Según las reivindicaciones 1-18 se refiere a una forma farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene 60-80% de saquinavir, 4-8% de aglutinante soluble en agua, un desintegrante y un excipiente

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones farmacéuticas alternativas de saquinavir.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las composiciones de la presente solicitud que contienen alta cantidad de principio activo

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 9/00

285

285

3. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

Después de la lectura de los argumentos presentados por Grufarma, así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

La oposición presentada por Grufarma se fundamenta en que la solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los libros de texto Farmacopea Teórica y Práctica, así como el Handbook de Excipientes, ya que el primero describe composiciones que contienen diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como su método de fabricación; y el segundo enseña que los auxiliares que se usan en la formulación reivindicada ya son conocidos en labores de formulación

El solicitante argumenta en su respuesta a la oposición que el opositor no reconoce cuál ha sido el problema enfrentado y la solución a dicho problema, además dice que para el opositor todas las formas sólidas no serían patentables por su sola definición, demostrando la falta de claridad en sus argumentos. Además afirma que el problema que se soluciona es formular altas cantidades de saquinavir evitando su aglomeración y con un perfil de disolución más rápido que las formulaciones en cápsulas habituales, finalmente ratifica que la solicitud es novedosa y tiene nivel inventivo, pues los documentos no solucionan el mismo problema técnico

Teniendo en cuenta lo anterior, en las oposiciones no se demuestran documentos que se encuentren relacionados con composiciones sólidas de saquinavir en dosis mayores al 60%, que es el objeto de la presente solicitud

En cuanto a la respuesta del solicitante, este demuestra que, efectivamente, los documentos adjuntados en la oposición se relacionan con fundamentos generales de formulaciones sólidas, pero no con el objeto de la presente solicitud.

En conclusión, las oposiciones presentadas no son fundadas y no se tendrán en cuenta para el análisis de patentabilidad de la presente solicitud.

4. 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 11.07.03, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 6039975	"Sistema de entrega con enfoque en el colon"	21.03.00
D2	WO 9912527	"Forma de dosificación que comprende medios para cambiar el perfil de entrega del medicamento"	18.03.99

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La patente US 6039975 enseña núcleos y tabletas recubiertas que son fabricadas mediante granulación, seguida por compresión y recubrimiento que tiene los mismos componentes que los revelados en las composiciones reivindicadas y que son adecuadas para la entrega de inhibidores de proteasa como el saquinavir en cantidades de hasta el 43%. La diferencia con las composiciones de la presente solicitud es que no se nombra la sal micronizada de saquinavir, ni las proporciones de 60-80% del activo.
- El documento WO 9912527 se relaciona con núcleos que contienen altas dosis de principio activo (hasta 650 mg), dentro de los cuales se menciona de manera específica el saquinavir o sus sales de forma micronizada y otros auxiliares farmacéuticos como almidón, PVP y estearato de magnesio

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar formas sólidas con alto contenido de saquinavir para mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia estaría en capacidad de tomar las formulaciones de D1, y combinarlas con las enseñanzas de D2, para producir las formulaciones que se reivindican con la expectativa de que también tuvieran altas dosis de saquinavir, mejorando el cumplimiento del paciente.

Finalmente, no se demuestra un efecto sorprendente o mejorado de las composiciones que se reivindican en comparación con lo conocido en el estado de la técnica.

6. Conclusión:

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 6039975	1-18	Nivel Inventivo
D2	WO 9912527	1-18	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El señor solicitante en su respuesta dice, respecto a la caridad, que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en donde especifica el tipo de aglutinante, desintegrante y excipiente, por polivinilpirrolidona; croscarmelosa sódica – crospovidona y lactosa monohidratada, respectivamente, pero considera que el término lubricante es suficientemente claro.

Se le aclara al solicitante que, gracias a la definición de los componentes específicos dentro de la composición reivindicada, las composiciones se consideran claras y concisas.

- Respecto al nivel inventivo, el solicitante dice que US 6039975 (D1) se relaciona con sistemas de liberación de entrega en el colon, mientras que las composiciones reivindicadas son de rápida disolución, es decir, se disuelven en pH ácido, presentando ventajas, por último dice que las enseñanzas de D1 alejarían al técnico medio a hacer las composiciones de la presente solicitud.

Respecto a este punto, leyendo las reivindicaciones presentadas, se aprecia que lo solicitado es un núcleo que contiene 60-80% de saquinavir, 4-8% de PVP, 4-10% de croscarmelosa o crospovidona y 3-10% de lactosa monohidratada; si comparamos con lo revelado en D1, que revela núcleos que contienen: un activo (se incluye el saquinavir), 10-30% de un desintegrante como croscarmelosa de sodio, crospovidona, un aglutinante como PVP y lubricante como estearato de magnesio, se menciona la presencia de un diluyente usual dentro de la formulación, dentro de las cuales un técnico medio en formulación farmacéutica incluiría la lactosa; por lo tanto, se aprecia que D1 ya enseñaba núcleos en donde se incluyen todos los componentes y cuya diferencia radica en que la proporción de activo es más baja y no se menciona el saquinavir micronizado, si a lo anterior, se combina lo enseñado por D2 que revela composiciones de alta concentración de saquinavir micronizado, una persona versada en la materia llegaría a las composiciones reivindicadas de manera evidente, afectando el nivel inventivo de la presente solicitud.

- Respecto al nivel inventivo, el solicitante afirma que WO 9912527 (D2) se relaciona con sistemas osmóticos de lenta liberación, mientras que lo solicitado se relaciona con composiciones de liberación rápida y que los ejemplos específicos de D2 no incluyen mesilato de saquinavir y que las proporciones del principio activo no son tal altas dentro de la tableta

Se le aclara al solicitante que lo importante de D2 es que enseña composiciones que comprenden un núcleo con alto contenido de principio activo (hasta 650 mg), en donde se menciona el saquinavir o sus sales y donde se encuentra mezclada con una celulosa, una povidona como aglutinante y un lubricante, por lo tanto, una persona versada en la materia con el fin de obtener núcleos con alto contenido de saquinavir, tomaría las enseñanzas de D1 y añadiría la alta dosificación de saquinavir de D2 para obtener los núcleos reivindicados con la expectativa de que fueran de rápida disolución, pues no se incluyen capas de carácter entérico y el compuesto se encuentra micronizado (una persona versada en la materia sabe que la micronización aumenta el área de contacto, aumentando la solubilidad del compuesto). En conclusión, son las enseñanzas de D1 y D2, combinadas con los conocimientos usuales de un técnico medio en formulación farmacéutica, las que afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

- El solicitante argumenta que las combinaciones de D1 y D2 no llevarían a las composiciones solicitadas, ya que dichos documentos solucionan problemas diferentes (entrega lenta o retardada del activo) al propuesto por la presente solicitud, mientras la presente solicitud provee composiciones con alta carga de saquinavir micronizado con buenas propiedades de disolución y biodisponibilidad.

Como se ha ido argumentando, lo relevante de las enseñanzas de D1 es que también revela núcleos que contienen los mismos auxiliares de formulación que los núcleos reivindicados, con la diferencia que no se menciona el activo micronizado en alta dosis; si se combina lo anterior con D2 que enseña altas dosis de saquinavir micronizado, un técnico medio procedería a combinar dichas enseñanzas con la expectativa de lograr núcleos de saquinavir con alta dosificación y buena solubilidad gracias a la micronización del activo, el cual permite una mejora en la solubilidad del compuesto. En conclusión, se insiste que son las enseñanzas de D1 y D2, que junto con los conocimientos usuales en formulación farmacéutica las que afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-18 (folios 246-249) de la presente solicitud.

CONCEPTO TECNICO No. 3333	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---