

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000 12

①

OPOSICION A

- ☒ PATENTE DE INVENCION
☐ PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD
☐ DISEÑO INDUSTRIAL
☐ ESQUEMA DE TRAZADO PARA CIRCUITOS INTEGRADOS
☐ MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS
- ☐ MARCA COLECTIVA
☐ MARCA DE CERTIFICACION
☐ LEMA COMERCIAL

②

SOLICITUD PUBLICADA
Número del Expediente 06 001295
Solicitante F. HOFFMANN - LA ROCHE AG
Apoderado ALICIA LLOREDA
Título de la nueva creación FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR
Gaceta 564 DE MAYO 31 DEL 2 006 PAGINA 368 NP 69

③

OPOSICIÓN PRESENTADA POR

OPOSITOR	Nombre	GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S.A.	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección	Carrera 36ª No 24-67	C.C. ☐	NIT ☒
	Teléfono	2087979	C.E. ☐	Otro ☐
	E-Mail		Número <u>860 515 745-1</u>	
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Domicilio	BOGOTÁ D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA		
	Nombre	MARIA DEL PILAR GALINDO LEON	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección	Carrera 36ª No 24-67	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono	2087979	C.E. ☐	Otro ☐
E-Mail		Número <u>41 790.758 Bta TP</u>		

④

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION

Causal ARTICULO 14 Y SS DE LA DECISIÓN 486 DE LA C A C
CARENCIA DE NOVEDAD Y ALTURA INVENTIVA
Justificación LA PATENTE CUYO REGISTRO SE PRETENDE
CARECE DE NOVEDAD Y DE ALTURA INVENTIVA,
RAZON POR LA CUAL NO SE LE PUEDE OTORGAR
REGISTRO O DERECHO DE EXCLUSIVA A UNO DE
LOS COMPETIDORES SIN PERJUICIO DE LOS
DEMÁS

Ver anexo adjunto a este Formulario

102
107

⑤ Comprobante de Pago No 06 61 950 Fecha AGOSTO 14 DEL 2 006

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
☐ Poderes si fuere el caso NO ACTUO COMO REPRESENTANTE LEGAL
☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
☐ Documentos que acrediten el legítimo interés si fuere el caso
☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

⑦

Nombre MARIA DEL PILAR GALINDO LEON

FIRMA Maria del Pilar Galindo Leon
CC 41 790 758 DE BTA TP

OPOSICION PATENTE

EXP No 06 001295

TITULO FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE
MESICATO DE SAQUINAVIR

SOLICITANTE F HOFFMAN LAROCHE AG

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-001295-00003-0000
Fec 2006-08-29 13:38:55 Dep 2020 NUECREACIONE..
Tm 11 PATENTEM
Ere 379 PASERACIONALI
Act 400 OPOSIOBSERVTER Folios 47

NI 8001 6089-

REC BO OFICIAL DE CAA 06 61,950
FECHA : AGOSTO 14 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	IPD PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Jr PAGO
ALBA CHISAJO	CMS GNA.ION	BANCO POPULAR	0.0-00110 6	5.266697	14 08/2006	3,84 000 00

***** CONCEPTO *****

CAN	RENTIS ICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
5000,00	-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y DENOMINACIONES COMERCIALES
		TOTAL	\$ 246,000 00

SON DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE

REC BO DE CAA APL CADO AL EXPEDIENTE No



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

28 DE AGOSTO DE 2006

HORA 15 23 36

02C04082815506JFL0510

HOJA 001

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA

NOMBRE GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S A PERO PODRA UTILIZAR LA SIGLA GRUFARMA S A Y TENDRA LA POSIBILIDAD DE USAR LOS NOMBRES ABREVIADOS GRUFARMA GRUFARMA JUNIN JUNIN GRUFARMA - DOLOR GRIPA

N I T 860515745 1

DOMICILIO BOGOTA D C

CERTIFICA

MATRICULA NO 00197362

CERTIFICA

CONSTITUCION ESCRITURA PUBLICA NO 1934 NOTARIA 32 BOGOTA DEL 26 DE AGOSTO DE 1983 INSCRITA EL 20 DE SEPTIEMBRE DE 1983 BAJO EL -- NO 139369 DEL LIBRO IX SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD LIMITADA DENOMINADA GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA LTDA

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO 5 DE LA NOTARIA 40 DE BOGOTA D C DEL 05 DE ENERO DE 2005 INSCRITA EL 17 DE ENERO DE 2005 BAJO EL NUMERO 972265 DEL LIBRO IX LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA CAMBIO SU NOMBRE DE GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S A PERO PODRA UTILIZA LA SIGLA GRUFARMA S A POR EL DE GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S A PERO PODRA UTILIZAR LA SIGLA GRUFARMA S A Y TENDRA LA POSIBILIDAD DE USAR LOS NOMBRES ABREVIADOS GRUFARMA GRUFARMA JUNIN JUNIN GRUFARMA DOLOR GRIPA

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO 2398 DE LA NOTARIA 40 DE SANTA FE DE BOGOTA D C DEL 15 DE OCTUBRE DE 1999 INSCRITA EL 02 DE NOVIEMBRE DE 1999 BAJO EL NO 702150 DEL LIBRO IX LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE LIMITADA EN ANONIMA BAJO EL NOMBRE DE GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S A PERO PODRA UTILIZAR LA SIGLA GRUFARMA S A

CERTIFICA

REFORMAS

ESCRITURAS NO	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
0970	16-V 1 984	31 BTA	29-V-1 984 NO 152 283
1298	21-V-1 986	31 BTA	19 VI-1986 NO 192 330
1302	4-IV-1 988	31 BTA	3-VI- 1988 NO 237 692
327	24-I- 1 991	31 BTA	25-II- 1991 NO 318 900
6315	31-XII-1994	42 STFE BTA	6-V -1994 NO 446 832
0000357	1999/03/02	00040 BOGOTA D C	00672470 1999/03/17
0000005	2005/01/05	00040 BOGOTA D C	00972265 2005/01/17
0002398	1999/10/15	00040 BOGOTA D C	00702150 1999/11/02

CERTIFICA

VIGENCIA QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA DURACION HASTA EL 15 DE OCTUBRE DE 2098

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL EL OBJETO DE LA SOCIEDAD EN GENERAL CONSISTE EN LA EXPLOTACION DE LA EMPRESA FARMACEUTICA DENTRO DE LAS SIGUIENTES ESPECIALIDADES 6 1 - COMPRA VENTA FABRICACION PARA DISTRIBUCION DIRECTA O DE TERCEROS NACIONALES O INTERNACIONALES IMPORTACION EXPORTACION DISTRIBUCION COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO O USO VETERINARIO DE COSMETICOS ARTICULOS PARA BELLEZA Y PRODUCTOS DE TOCADOR LO MISMO QUE DE LOS INSUMOS MATERIAS PRIMAS SUSTANCIAS SUSTRATOS Y EN GENERAL TODOS LOS ELEMENTOS RELACIONADOS CON ELLOS 6 2 - LA REALIZACION DE ESTUDIOS E INVESTIGACIONES PARA EL DESARROLLO DE LOS PRODUCTOS SEÑALADOS EN EL PUNTO ANTERIOR EL DESARROLLO DE TALES PRODUCTOS LA ADQUISICION DE TECNOLOGIA PROTOCOLOS FORMULACIONES PROCEDIMIENTOS NACIONALES O EXTRANJERAS PARE (SIC) EL DESARROLLO DE LOS MISMOS PRODUCTOS LA OBTENCION DE REGISTROS SANITARIOS PATENTES MARCAS LICENCIAS Y CONCESIONES PARA LOS PRODUCTOS O LOS PROCEDIMIENTOS 6 3 LA COMERCIALIZACION NACIONAL E INTERNACIONAL DE LOS ESTUDIOS INVESTIGACIONES TECNOLOGIAS Y PROCEDIMIENTOS QUE HAYA DESARROLLADO O ADQUIRIDO DE CUALQUIER MODO 6 4 LA COMERCIALIZACION LICENCIAMIENTO ARRENDAMIENTO O DISPOSICION DE CUALQUIER MODO LICITO DE LOS REGISTROS SANITARIOS MARCAS PATENTES Y PROCEDIMIENTOS QUE HAYA ADQUIRIDO O DE LOS QUE DE CUALQUIER MANERA HAYAN LLEGADO A SU PODER 6 4 - (SIC) LA REPRESENTACION O AGENCIAMIENTO DE EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS FABRICANTES COMERCIALIZADORAS SUMINISTRADORAS O DISTRIBUIDORAS DE LOS PRODUCTOS SEÑALADOS EN LOS NUMERALES PRECEDENTES Y DE TECNOLOGIAS PARA LA FABRICACION O EL PROCESAMIENTO DE ELLOS LO MISMO QUE DE TODO TIPO DE PRODUCTOS SIMILARES O COMPLEMENTARIOS DE LOS ENUNCIADOS EL OBJETO DE LA SOCIEDAD EN PARTICULAR CONSISTE EN INTERVENIR EN LA EMPRESA QUE CONSTITUYE SU OBJETO GENERICO COMO SIMPLE INTERMEDIARIA COMO EMPRESARIA DIRECTA COMO ADMINISTRADORA COMO GESTORA PARTICIPE O ACCIONISTA O COMO PROMOTORA EN TODOS LOS CASOS CON ANIMO DE LUCRO PARA DESARROLLAR SU OBJETO LA SOCIEDAD PODRA REALIZAR TODO TIPO DE ACTOS JURIDICOS LICITOS PARTICULARMENTE LOS SIGUIENTES COMPRAR Y VENDER TODA CLASE DE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DARLOS O TOMARLOS AL MISMO TITULO Y POR EL MISMO PROCEDIMIENTO CELEBRAR TODO TIPO DE CONTRATOS CIVILES MERCANTILES LABORALES O ADMINISTRATIVOS GRAVAR CON PRENDA HIPOTECA O DE CUALQUIER OTRO MODO SUS PROPIOS BIENES DAR O TOMAR DINERO EN MUTUO CON O SIN INTERESES EN LAS CONDICIONES PERMITIDAS PARA LAS PERSONAS JURIDICAS QUE NO TIENEN ESE OBJETO COMO PROPIO SUSCRIBIR OTORGAR GIRAR ACEPTAR ENDOSAR PROTESTAR COBRAR NEGOCIAR Y PAGAR TITULOS VALORES TRANSIGIR O CONCILIAR SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES REGISTRAR A SU NOMBRE MARCAS PATENTES Y EN GENERAL SER TITULAR DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL PUDIENDO OTORGAR LAS LICENCIAS FRANQUICIAS Y CONCESIONES QUE LA LEY AUTORIZA PARTICIPAR COMO SOCIA ACCIONISTA O GESTORA EN SOCIEDADES AFINES O NO CON SU OBJETO IMPORTAR Y EXPORTAR BIENES Y SERVICIOS PRODUCTOS TERMINADOS INSUMOS PRINCIPIOS ACTIVOS TECNOLOGIA O PROPIEDAD INDUSTRIAL Y EN GENERAL REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE REQUIERA SU NORMAL DESARROLLO A FIN DE QUE EN NINGUN MOMENTO PUEDA ENTORPECER SU



01



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

28 DE AGOSTO DE 2006

HORA 15 23 37

02C04082815506JFL0510

HOJA 002

ACTIVIDAD ECONOMICA

CERTIFICA

CAPITAL

** CAPITAL AUTORIZADO **

VALOR \$100 000 000 00
NO DE ACCIONES 100 000 00
VALOR NOMINAL \$1 000 00

** CAPITAL SUSCRITO **

VALOR \$100 000 000 00
NO DE ACCIONES 100 000 00
VALOR NOMINAL \$1 000 00

** CAPITAL PAGADO **

VALOR \$100 000 000 00
NO DE ACCIONES 100 000 00
VALOR NOMINAL \$1 000 00

CERTIFICA

** JUNTA DIRECTIVA PRINCIPAL(ES) **

QUE POR ACTA NO 0000026 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1999 INSCRITA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 1999 BAJO EL NUMERO 00702151 DEL LIBRO IX FUE(RON) NOMBRADO(S)

NOMBRE

IDENTIFICACION

PRIMER RENGLON

MONTOYA MORA VIVIAN ZELENE

C C 00052022024

SEGUNDO RENGLON

MENDOZA MORENO EDITH

C C 00041519014

QUE POR ACTA NO 0000027 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 1 DE NOVIEMBRE DE 1999 INSCRITA EL 10 DE MAYO DE 2006 BAJO EL NUMERO 01054259 DEL LIBRO IX FUE(RON) NOMBRADO(S)

NOMBRE

IDENTIFICACION

TERCER RENGLON

GARZON FORERO IVAN

C C 00079455711

** JUNTA DIRECTIVA SUPLENTE(S) **

QUE POR ACTA NO 0000026 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1999 INSCRITA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 1999 BAJO EL NUMERO 00702151 DEL LIBRO IX FUE(RON) NOMBRADO(S)

NOMBRE

IDENTIFICACION

PRIMER RENGLON

ECHEVERRI ZAJIA DIEGO FELIPE

C C 00080502900

SEGUNDO RENGLON

LONDOÑO BENVENISTE FERNANDO

C C 00019120847

TERCER RENGLON

BARON LEGUIZAMON ALFONSO

C C 00005543406

CERTIFICA

REPRESENTACION LEGAL EL PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD TIENE SU REPRESENTACION LEGAL PARA EFECTOS DE GARANTIZAR EN FORMA CONTINUADA LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EL PRESIDENTE TENDRA

UN SUPLENTE TAMBIEN ELEGIDO POR LA JUNTA Y PARA EL MISMO PERIODO
QUE LO REEMPLAZARA EN SUS FALTAS TEMPORALES O ABSOLUTAS

CERTIFICA

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ACTA NO 0000023 DE JUNTA DIRECTIVA DEL 18 DE ENERO DE
2005 INSCRITA EL 25 DE ENERO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00973557
DEL LIBRO IX FUE(RON) NOMBRADO(S)

NOMBRE

IDENTIFICACION

PRESIDENTE

OROZCO MUÑOZ MARIA PATRICIA

C C 00034528412

QUE POR ACTA NO 0000020 DE JUNTA DIRECTIVA DEL 8 DE NOVIEMBRE
DE 2002 INSCRITA EL 20 DE NOVIEMBRE DE 2002 BAJO EL NUMERO
00853447 DEL LIBRO IX FUE(RON) NOMBRADO(S)

NOMBRE

IDENTIFICACION

SUPLENTE DEL PRESIDENTE

GALINDO LEON MARIA DEL PILAR

C C 00041790758

CERTIFICA

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 25 DE JULIO DE 2005 INSCRITO EL 27
DE JULIO DE 2005 BAJO EL NO 1003200 DEL LIBRO IX RENUNCIO AL
CARGO DE PRESIDENTE LA SEÑORA MARIA PATRICIA OROZCO MUÑOZ CON
LOS EFECTOS SEÑALADOS EN LA SENTENCIA C- 62 1/ 03 DE LA CORTE
CONSTITUCIONAL

CERTIFICA

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL CUMPLIRA LAS FUNCIONES
SEÑALADAS EN EL ARTICULO 23 DE LA LEY 222 DE 1 995 Y LAS
ESPECIALES SIGUIENTES 19 1 - EJERCER LA REPRESENTACION LEGAL DE
LA SOCIEDAD 19 2 - CELEBRAR TODO TIPO DE ACTOS JURIDICOS
CIVILES MERCANTILES LABORALES O ADMINISTRATIVOS DENTRO DEL
MARCO DEL OBJETO SOCIAL EN FORMA LIBRE HASTA POR LA CANTIDAD DE
VEINTE MILLONES DE PESOS (\$ 20 000 000 00) M CTE Y CON
AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA CUANDO LA OPERACION
SUPERE ESA CIFRA 19 3 - COMPRAR VENDER ENAJENAR A CUALQUIER
TITULO LOS BIENES SOCIALES CON LA MISMA LIMITANTE DEL PUNTO
ANTERIOR 19 4 - NOMBRAR CONTRATAR ELEGIR DESPEDIR PAGAR Y
ESTABLECER LOS NIVELES SALARIALES PARA TODOS LOS EMPLEADOS DE LA
SOCIEDAD 19 5 - CONCILIAR O TRANSIGIR DERECHOS U OBLIGACIONES DE
LA SOCIEDAD 19 6 - CONTROLAR EL CUMPLIMIENTO POR LA SOCIEDAD DE
LAS DISPOSICIONES DE LA LEY MERCANTIL 19 7 - CUMPLIR LAS ORDENES
DEL MAXIMO ORGANO SOCIAL Y DE LA JUNTA DIRECTIVA 19 8 - VIGILAR
EL NORMAL FUNCIONAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL E IMPARTIR LAS
ORDENES E INSTRUCCIONES NECESARIAS PARA LA BUENA MARCHA DE LA
COMPAÑIA

CERTIFICA

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO 0000018 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 22 DE FEBRERO DE
1995 INSCRITA EL 10 DE DICIEMBRE DE 1996 BAJO EL NUMERO
00565582 DEL LIBRO IX FUE(RON) NOMBRADO(S)

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

SOCHA MANRIQUE MARIA ALEJANDRA

C C 00051959457

CERTIFICA

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL CR 36 A NO 24-67

MUNICIPIO BOGOTA D C

DIRECCION COMERCIAL CR 36 A NO 24-67

MUNICIPIO BOGOTA D C

E-MAIL grufarmaolaboratoriosbiogen com

CERTIFICA



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

28 DE AGOSTO DE 2006

HORA 15 23 37

02C04082815506JFL0510

HOJA 003

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS

NOMBRE GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA

MATRICULA NO 00197363

RENOVACION DE LA MATRICULA EL 4 DE ABRIL DE 1997

ULTIMO AÑO RENOVADO 1997

NOMBRE STOPEN

MATRICULA NO 01437040

RENOVACION DE LA MATRICULA EL 1 DE ABRIL DE 2005

ULTIMO AÑO RENOVADO 2005

CERTIFICA

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005 LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO

VALOR \$ 2 900 00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996 LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Expediente 06 001295
Título FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR
Solicitante F HOFFMANN - LA ROCHE AG
Tramite PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN EN CONTRA DE UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

112

MARIA DEL PILAR GALINDO LEON mayor de edad domiciliada en la ciudad de Bogotá D C identificada con la Cédula de Ciudadanía Numero 41 790 758 de Bogotá, actuando en mi calidad de representante legal de la sociedad GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S.A. cómo lo acredito con el Certificado de Existencia y Representación Legal adjunto manifiesto que estando dentro del tiempo previsto para ello formulo oposición a la solicitud de privilegio de patente de invención antes referenciada

Como consecuencia de ello de manera respetuosa solicito a ese despacho abstenerse de conceder privilegio de patente de invención a la patente denominada FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR, con base en los argumentos y fundamentos de derecho que formulare a continuación ya que la misma incumple de manera evidente con los presupuestos objetivos de patentabilidad sustanciales exigidos por la norma supranacional vigente (Decisión 486) para la concesión de patentes de invención, en especial en lo que se refiere a la carencia absoluta de novedad y nivel inventivo para el proceso allí descrito

I CARENIA DE NOVEDAD Y DE ALTURA INVENTIVA

La novedad y la altura inventiva son los dos aspectos sustanciales que deben ser tenidos en cuenta necesariamente por el funcionario examinador al momento de analizar la solicitud de patente pues si ellos no están presentes de manera clara y contundente no podrá otorgarse privilegio de patente de invención Una invención es la formulación de una solución real a un problema técnico que debe cumplir con el requisito fundamental de la novedad para que sea patentable

Para que una invención sea patentable se requieren una serie de requisitos de carácter universal, entre ellos el más importante el de la novedad, gracias al cual se puede otorgar este tipo de privilegio

La novedad debe ser entendida como la revelación de algo diferente de lo conocido donde lo importante es determinar con precisión las características y los elementos que posee diferentes de aquellos comprendidos en el estado de la técnica entendiendo como ésta todo aquello que se haya hecho accesible al público con anterioridad a la fecha de presentación de la solicitud de patente en el respectivo país miembro por parte del interesado

Adicionalmente para que la creación pueda ser objeto de patente debe tener nivel inventivo entendido como la cualidad que diferencia a las invenciones por su grado de desarrollo técnico

El principal examen a realizar con el fin de establecer el nivel inventivo se basa en la determinación de diferencias entre la invención analizada y el estado de la técnica La propia Superintendencia sugiere que la presentación de las solicitudes de patente se hagan bajo un esquema comparativo en virtud del cual se muestre el problema que existe y la solución que se plantea al mismo con las consiguientes ventajas que esta solución presenta

Para lograr esa comparación se debe realizar un proceso creativo consciente y expresamente orientado al logro de una solución novedosa del problema planteado por el propio inventor solución que constituye la esencia misma del invento

Una invención tiene nivel inventivo cuando para una persona normalmente versada en la materia correspondiente dicha invención no hubiese resultado obvia, ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica El Tribunal Andino de Justicia al respecto ha manifestado que entre los requisitos fundamentales para la patentabilidad se exige que la invención tenga nivel inventivo y para determinarlo se requiere que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente considere que la invención no es resultado obvio ni se ha derivado del estado de la técnica

Por ello ha manifestado el Tribunal el invento puede constituir una derivación del estado de la técnica pero para calificar su carácter de patentable es preciso determinar si dicha derivación no resulta evidente como se ha dicho para una persona normalmente versada en la materia

Surge por consiguiente un requisito adicional al de novedad el nivel inventivo del cual se desprende que la invención además de no ser obvia para un experto medio debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente Por ello el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales sino que dependa de las especiales circunstancias de cada caso

Como ya lo mencionamos una patente sobre un producto o sobre un procedimiento reivindicado no es nueva cuando está comprendida en el estado de la técnica y por ello no puede ser patentada si al realizar el estudio técnico comparativo entre el objeto de la solicitud y una anterioridad encontrada se establece que el producto o el procedimiento ya era conocido desde antes de la fecha de la presentación de la solicitud lo que afecta la novedad de la nueva solicitud

La novedad se la formula desde el punto de vista negativo en relación al estado de la técnica entendiendo como tal el conjunto de conocimientos tecnológicos que hayan sido accesibles al público antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o en su caso de la prioridad reconocida Por lo que se considera que toda invención deja de ser nueva si ha sido accesible al público por cualquier medio sin que tenga relevancia el lugar en el que se ha producido ni el número de personas a las que ha alcanzado dicha accesibilidad ¹

La pérdida de novedad se presenta cuando la invención está comprendida en el estado de la técnica independientemente de quien haya patentado el invento o haya realizado la publicación con tal intención pues para efectos de pérdida de novedad nada interesa quien sea el inventor o titular de la solicitud sino que es suficiente con que lo que se pretende proteger se haya hecho accesible al público antes de la fecha de la presentación de la solicitud

II EL CASO ESPECIFICO

La sociedad HOFFMANN LA ROCHE AG solicitó el registro de la patente de invención denominada "FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DEL MESILATO DE SAQUINAVIR" solicitud que se tramita bajo el número de EXPEDIENTE 06 001295 y cuya publicación se efectuó en la Gaceta de la Propiedad Industrial Número 564 a la cual con fundamento en el artículo 42 de la Decisión 486 presento oposición ya que en mi concepto la misma no es susceptible de privilegio de patente por adolecer de los requisitos para ello

Antes de efectuar análisis alguno en relación con la no patentabilidad de la invención se hace necesario definir el concepto de patente y en esa medida efectuar un estudio específico respecto del cumplimiento de los requisitos establecidos por la norma Comunitaria para que sea viable su protección por esta vía

Una patente puede ser definida como un derecho de exclusividad concedido por el Estado para proteger y explotar una invención es un derecho que impide a otros cualquier forma de explotación comercial respecto de la invención protegida dentro del territorio de obtención de la patente y por un periodo de tiempo limitado

El título de explotación que entrega el Estado en virtud de una patente de invención se encuentra condicionado al cumplimiento de los siguientes requisitos nivel inventivo novedad y susceptibilidad de aplicación industrial requisitos previstos en la Decisión 486

Respecto del requisito de novedad es preciso hacer énfasis en su carácter imprescindible requisito que de no estar presente en la invención cuya protección se pretende impide al Estado conceder el privilegio mediante un acto administrativo que permita la explotación a la persona natural o jurídica que haya solicitado la concesión del privilegio de patente

¹ TRIBUNAL ANDINO DE JUSTICIA, PROCESO 124 IP 2003

La solicitud de patente cuya novedad he cuestionado tiene como objetivo proteger una forma de dosificación oral que contenga entre 200 mg a 700 o 750 mg hecho que reduce aun más la viabilidad de la pretensión de la sociedad HOFFMAN LA ROCHE toda vez que la mayoría de las tabletas que encontramos en el mercado contienen 200 mg y se componen de la misma materia prima cuya mezcla arroja como resultado la vía de administración descrita

Es que no puede otorgarse privilegio a un competidor sobre la forma como un principio activo se debe suministrar al paciente pues ello no cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial que consagra la norma Comunitaria como requisitos esenciales en las patentes de invención. Y es que una forma de dosificación oral como puede ser corroborado por el Despacho con la bibliografía que adjunto no es más que una simple tableta o cápsula reconocida mundialmente por especialistas profesionales y personas del común

De acceder el Despacho a la solicitud de dicha sociedad, los demás competidores en el mercado tendrían que asumir costos adicionales para poder suministrar el producto obtenido mediante el procedimiento protegido por estar su vía de administración que como lo indique no es ninguna novedad monopolizada sin el lleno de los requisitos que exige la norma Comunitaria para la obtención del privilegio de patente

Por todo lo anterior solicito respetuosamente al Despacho se sirva tener en cuenta los argumentos expuestos y en esa medida se deniegue la solicitud pretendida por la sociedad HOFFMAN LA ROCHE por carecer de los requisitos de novedad y altura inventiva consagrados en la Decisión 486 de 2000

II FUNDAMENTOS DE DERECHO

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena establece de manera textual lo siguiente sobre los requisitos de patentabilidad

" Artículo 14 Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial "
(subrayado fuera de texto)

Por su parte el Artículo 16 de la Decisión señala de manera textual lo siguiente

Artículo 16 Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida

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

Por otra parte el Artículo 75 de la misma normatividad establece lo siguiente

Artículo 75 La autoridad nacional competente decretará de oficio o a solicitud de cualquier persona y en cualquier momento, la nulidad absoluta de una patente cuando

b) la invención no cumpliera con los requisitos de patentabilidad previstos en el artículo 14

De acuerdo con las normas antes citadas y en consideración a los argumentos de carácter técnico aquí consignados se desprenden necesariamente las siguientes conclusiones

115

De conformidad con lo anterior solicito respetuosamente al Despacho se sirva reconocer la inexistencia del requisito de novedad en la patente cuya protección se pretende por el hecho de estar comprendida en el estado de la técnica

Una invención tiene nivel inventivo cuando a una persona normalmente versada en la materia correspondiente dicha invención no le hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica

Es evidente que la forma farmacéutica que pretende hacer pasar como novedosa la sociedad HOFFMAN LA ROCHE AG carece de nivel inventivo pues cualquier persona que medianamente conozca de farmacología específicamente de formas compactas o comprimidos maneja en términos generales la teoría respecto del procedimiento utilizado en la elaboración de los comprimidos vulgarmente llamados tabletas o cápsulas así como también tendrá conocimiento de los materiales cuya mezcla es requerida para que la obtención del resultado esperado

En tal sentido es posible afirmar que las formas sólidas de dosificación oral de productos farmacéuticos u otros carecen de altura inventiva porque además de estar compuestas por la unión de las mismas sustancias y en porcentajes similares y de encontrarse comprendidas en el estado de la técnica éstas resultan obvias para personas versadas en la materia y del común para quienes nada tendrá de novedoso el consumir un medicamento a través de una gragea cápsula tableta o una solución inyectable

Novedoso sería por ejemplo que dicho producto fuese suministrado haciendo uso de un dispositivo que dilatara los folículos capilares para que mediante éstos se digiriera con mayor efectividad el medicamento prescrito por el profesional de la salud

Adicionalmente todas las formas sólidas de dosificación oral de medicamentos se administran con el fin de curar mitigar prevenir o diagnosticar una enfermedad razón por la cual el uso de ésta vía de administración oral además de existir desde tiempos inmemorables persiguen el mismo objetivo de lo que se puede deducir que tampoco aportan un avance en la ciencia de la medicina.

En líneas anteriores hice énfasis en que además de existir bibliografía cuya fecha de publicación se remonta a décadas atrás como la que fue objeto de estudio FARMACOPEA TEÓRICA Y PRÁCTICA³ la ciencia de la farmacología cuenta con obras recientes las cuales suministran al lector variada información en relación a la elaboración y composición de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas

El conocido HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS en su quinta edición del año 2006 también puede ilustrar al lector en la materia bajo análisis Ésta obra presenta las diferentes sustancias utilizadas en la producción de medicamentos sólidos semisólidos y líquidos

La bibliografía mencionada y en la cual se soporta la objeción de novedad que interpongo con este escrito muestra como excipientes como la lactosa monohidratada es ampliamente usada como relleno o diluyente en tabletas y cápsulas

Así mismo es posible observar que en la obra citada se hace alusión en igual sentido a la materia prima requerida en la producción de un comprimido o forma farmacéutica oral llegando de esta forma a concluir que el uso de excipientes que sirvan como DILUENTE AGLUTINANTE LUBRICANTE y DESINTEGRANTE es indispensable en el proceso productivo de éstas formas de dosificación de productos farmacéuticos y cosméticos ⁴

Los materiales cuya mezcla debe efectuarse en el proceso productivo de los comprimidos son los mismos utilizados a nivel mundial en la producción de medicamentos y productos cosméticos

³Tomo VI Editorial CIA Continental S.A de C.V México Noviembre 1982

⁴HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS Editado por Raymond C Rowe Paul J Shrdkey and Sian C Owen

El requisito de novedad en una invención se desvirtúa cuando la información en la que se soporta la misma ha sido accesible al público sin importar el medio y el número de personas que hayan tenido conocimiento de dicho material

Y fue precisamente la situación descrita en el párrafo anterior lo que sucedió con la información en la que se funda la solicitud de patente de invención denominada **"FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DEL MESILATO DE SAQUINAVIR"** toda vez que la vía de administración a través de compuestos sólidos ya fue objeto de invención desde tiempos inmemorables y por ende hace parte del estado de la técnica

Es así como la forma farmacéutica descrita en el capítulo de reivindicaciones del expediente que reposa en su Despacho es la utilizada a nivel mundial por un sin número de laboratorios farmacéuticos para suministrar cualquier clase de medicamentos a los pacientes. Las tabletas o capsulas llamadas también comprimidos en el campo de la farmacia tienen como antecedente la elaboración de los primeros equipos para fabricar ladrillos (Mollerat 1810) y briquetas de carbón la conveniencia que se vio de hacer por medio de prensado las los lapices impulso la mecánica de la compresión

A Brockedon en Inglaterra se le atribuye la invención de los medios para hacer comprimidos quien además es titular de la patente de 1843 para producir píldoras pastillas y minas de lapices. Es así como la historia nos revela la existencia de los comprimidos desde tiempos lejanos

Años tras años las farmacopeas mundiales abren paso a un sin número de comprimidos los cuales en su proceso de producción involucran los mismos ingredientes y persiguen el mismo objetivo proporcionar al paciente una vía fácil de administración de medicamentos por su tamaño compacto y reducido

La composición de los comprimidos o también llamadas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas se encuentra precedida por la mezcla de una serie de coadyuvantes que se unen al fármaco. Toda formulación de comprimidos deberá pasar por las etapas de optimización ²

Los materiales que integran una formulación de comprimidos se deriva de la mezcla de fármacos activos diluyentes absorbentes aglutinantes desintegrantes lubricantes y agua. Los materiales mencionados en la composición de una forma farmacéutica sólida o en los comprimidos es la utilizada a nivel mundial descrita en las farmacopeas y la que pretende proteger con el privilegio de patente de invención la sociedad **HOFFMAN LA ROCHE AG**

Bibliografía de años atrás y reciente nos ilustra respecto del proceso y composición de los comprimidos o tabletas cuyos textos describen la misma composición y características en relación a este tipo de sustancias utilizadas como vía de administración oral para productos farmacéuticos homeopáticos naturales cosméticos entre otras. La obra **FARMACOPEA TEORICA Y PRÁCTICA** ilustra al lector en la secuencia de operaciones que se presentan en la elaboración de comprimidos haciendo uso de un diagrama mediante el cual se describe el procedimiento del que es objeto la materia prima y que da lugar al nacimiento de un comprimido o forma farmacéutica sólida o semisólidas

Esta obra no restringe el procedimiento descrito en el diagrama cuya copia adjunto al presente escrito a forma farmacéutica oral específica, así como tampoco la utilización de la materia prima necesaria para su elaboración. Por el contrario el autor hace un análisis global respecto de los materiales utilizados y la forma en que éstos deben agruparse para el proceso de producción de todas las clases de comprimidos tabletas o cápsulas

La bibliografía que soporta mi objeción de novedad específicamente la obra **FARMACOPEA TEORICA Y PRÁCTICA**, le permite concluir al Despacho que la patente pretendida se encuentra comprendida en el estado de la técnica y en esa medida no puede carecer de la posibilidad de protección del Estado

La norma comunitaria define el estado de la técnica como todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente

²Farmacotecnia Teórica y Práctica pg 1707 47 6 Estudio de los materiales.

- 117
- o La solicitud de patente de invención denominada **FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR** tramitada en el expediente de la referencia no reúne los requisitos de patentabilidad exigidos por el Artículo 14 de la Decisión 486 y por ello no es posible conceder la patente en cuestión
 - o La invención carece de novedad y de nivel inventivo lo que arroja como conclusión la ausencia de requisitos para obtener el privilegio de patente

Sobre el particular ha sostenido la jurisprudencia andina de manera reiterada que es obligatorio que la solicitud de patente cumpla con los tres elementos previstos en la norma para que pueda acceder al privilegio razón por la cual de faltar uno de ellos la patente no puede ser concedida.

- o En caso de una eventual concesión de la solicitud del privilegio de patente solicitado y al esta no contar con los tres requisitos especiales de patentabilidad se viciaría por ello de nulidad el correspondiente acto administrativo por contravenir lo dispuesto en el Artículo 75 de la Decisión 486

III INTERES PARA ACTUAR

Me representada la sociedad **GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S.A.** le acude legítimo interés para presentar esta oposición en su condición de empresa dedicada al mismo ramo de negocios al que se aplicaría el procedimiento que se quiere patentar y por ello sus intereses podrían verse seriamente afectados en caso de concederse este privilegio de patente solicitado

De hecho la sociedad **GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S.A.** es titular en Colombia del siguiente registro sanitario el cual se vería directamente perjudicado en caso de concederse patente sobre la forma de dosificación oral del mesilato de saquinavir

Expediente Invima 19927084

Nombre del producto **SAKAVIR CAPSULAS 200 mg**

Principios Activos **SAQUINAVIR MESILATO EQUIVALENTE A SAQUINAVIR**

Registro Sanitario Invima **INVIMA 2002M 0001379**

Vencimiento Registro Sanitario Invima **MAYO 17 DEL 2 012**

Forma farmacéutica **CAPSULA DURA**

Indicaciones **COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR VIH ASOCIADO A OTROS ANTIVIRALES**

Titular del Registro Sanitario **GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S A**

Adicionalmente se busca evitar que mediante el otorgamiento de este privilegio se violen de manera flagrante las normas supranacionales vigentes sobre el tema y además se restrinja la competencia entre las empresas del sector y por ende se puedan generar graves perjuicios inclusive hasta en los consumidores como consecuencia de la concesión de dicha exclusividad

Cordialmente

Maria del Pilar Galindo Leon

MARIA DEL PILAR GALINDO LEON

Cédula de Ciudadanía Número 41 790 758 de Bogotá

Formas Compactadas de Polvos Comprimidos y Granulados

J J OLIVERO

47.1 PERSPECTIVA HISTORICA

Aunque son de aparición relativamente moderna en el campo de la Farmacia los comprimidos han ido ganando una posición de preeminencia dentro de las formas posológicas en una forma progresiva. Tienen sus antecedentes en la llamada "terra sigillata" unos 500 años a de J C los griegos retiraban de la isla de Lemnos en el Egeo la arcilla que se halla en grandes depósitos naturales y con religioso ceremonial lo amasaban en medallones que eran estampados con sello sacerdotal de autenticidad de ahí el nombre de tierra sellada. Se utilizaba como absorbente (intoxicaciones diarreas etc) y gozó de tan perdurable reputación que aún hoy los caolines de gran pureza para empleo farmacéutico figuran en catálogos y farmacopeas como "bolo de Armenia" o bolo blanco (1)

Este antecedente no tuvo que ver nada en la aparición de los comprimidos como tampoco lo hicieron los colirios secos de los oculistas de la antigua Roma simplemente constituyen antecedentes llamativos que parecen indicar un camino ya trazado en el afán del hombre por hacer medicamentos. Hacia en el siglo XIX surge la mecanización

necesaria para hacer posible su elaboración. Los primeros equipos se idearon para fabricar ladrillos (Mollerat 1810) y briquetas de carbón la conveniencia que se vio de hacer por medio de prensado las minas de los lápices impulsó la mecánica de la compresión. Se atribuye a Brockedon en Inglaterra la invención de los primeros medios para hacer comprimidos medicamentosos y de hecho es el titular de la patente de 1843 para producir "píldoras pastillas y minas de lápices por presión en matrices" en la patente se mencionan los comprimidos de bicarbonato de potasio.

La historia del perfeccionamiento en la producción está llena de nombres de sus pioneros (2, 3) entre los que se destaca el de Wyeth que introdujo hace cien años la rotativa que fabricaba comprimidos de clorato de potasio el de Remington y los de otros americanos ya que fue en los E.U.A. donde alcanzaron los comprimidos su primera difusión al principio los europeos miraron con desconfianza esta nueva forma farmacéutica, que pretendía desplazar a las píldoras.

Entretanto, las ciencias farmacéuticas sufren una evolución total científica, social y económica. Desde el punto de vista científico

aun queda en es-
la píldora
dustriales para la
n caído en desuso
pequeños para su
Se hace una solu-
xcipiente hidroso-
ra ambiente como
1000 La solución
un oficio regula
dentro de un baño
na onstituido por
al excipiente (acel-
lina cruda etc)
repositado las pí-
solidificación en el
lavan con solvente
resos de líquido
comerciales dispo-
ste principio (Pílu-
t)
reclentemente su-
laboración de mag-
e que luego se frac-
tros a los que se da
dos raciones y
aparato aparte del
la ma a Uno para
dar forma esférica
ts formadas se secan
obertura de cual

R A F I A

ma Ed Olivieri y
(Argentina) 1947
Codex Edición VII

Miller J Am Pharm
18 (1968)
J Am Pharm 2, 41

la elaboración de un medicamento se va transformando en una tarea que desborda el individualismo del profesional de oficina y requiere la conjunción de esfuerzos multidisciplinarios. Esa tendencia se acentúa después de la Primera Guerra Mundial en que aparecen moléculas complejas y lábiles como integrantes realmente eficaces de las nuevas medicaciones. Desde el punto de vista económico-social tomó estado la idea que todo enfermo debe tener acceso al fármaco y éste en su creciente complejidad, se va haciendo más oneroso. Esto impone como única salida la masificación de la terapéutica medicamentosa. La farmacia se muda de la rebotica al laboratorio, en donde con auxilio de los recursos de la moderna organización industrial produce en serie formas posológicas de concentración fija y estipulada previamente queda diluido el individualismo de la dosis y de la elaboración pero al costo se hace tolerable y la eficacia del medicamento está mejor controlada.

Diversas circunstancias favorecen el desarrollo de esta forma farmacéutica y su generalización. En particular la fácil administración en comprimidos de un analgésico de popularidad creciente como la aspirina. Simultáneamente se presentan así una cantidad de fórmulas medicamentosas hasta con vertir el comprimido en forma de elección.

La historia ulterior no hace sino confirmar la tendencia. Las farmacopeas abren sus páginas a un número creciente de comprimidos y así la USP XI (1916) registra uno solo la revisión XV (1955) algo más de cien y la XIX (1975) casi doscientos.

Los avances técnicos mirados en perspectiva señalan que otras manufacturas han adoptado esta forma y sus métodos de producción en especial las industrias del alimento y golosinas plásticas, cerámica blanca, metalurgia, química etc. las cuales han contribuido a su vez con desarrollos técnicos y estudio básico de los problemas de la compresión. Empero desde el punto de vista tecnológico el éxito ha pasado al frente y la tecnología ha quedado rezagada. Los comprimidos se siguen elaborando por métodos y con máquinas que son básicamente los mismos que a principios del siglo recién en los últimos lustros se aprecia la tendencia a perfeccionamientos más sustanciales incluyendo la automatización de su producción.

47.2 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS COMPRIMIDOS

La practicidad de esta forma posológica para administrar fármacos que son activos por la vía oral resulta de una serie de virtudes propias de ella.

— **Posología.** En el comprimido la posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta. Con fundamento en una formulación adecuada y con auxilio de la maquinaria moderna cada comprimido contiene —dentro del grado de dispersión que se analizará más adelante— la cantidad de fármaco(s) activo(s) que proclama el marbete. No hay equívoco de indicación: un comprimido representa una dosis quedando la facultad de acudir a las fracciones ($\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, etc.) que darán latitud terapéutica a la medicación.

— **Caracteres organolépticos.** Diversos fármacos, drogas vegetales y adyuvantes poseen caracteres peculiares y a veces ofensivos para los sentidos. Es posible y de modo fácil en el caso de los comprimidos enmascarar su olor o sabor atenuar o anular su color ya sea utilizando técnicas de recubrimiento o bien de microencapsulación, compresión en multicapa, etc. Incluso por medio de sabores, esencias y colores pueden hacerse atractivos para el consumidor (geusioleptis farmacéutica).

— **Administración.** Su formato, carácter compacto y tamaño reducido los hacen de fácil administración aun en muchos casos sin el clásico sorbo de agua. Son aceptados por el paciente con facilidad incluyendo niños, ancianos y dementes que son los más reacios a la medicación. A diferencia de las formas líquidas no requieren medidas dándole su volumen reducido. Si lo lleva consigo el paciente no resulta evidente y con los modernos envases de termomoldeado ("blisters") o encefalanado lo acompañan con comodidad en su ruta diaria. Su ingestión en público se disimula fácilmente cosa que no se puede decir de otras formas posológicas. Ello permite el cumplimiento de las exigencias horarias de la posología sin escrúpulos o traumas sociales.

Otra ventaja: facilidad con que se transforman macéuticas como este pasaje: *función comprimido se agita o líquidos a menudo su*

— **Caracteres farmacológicos.** Los caracteres de los comprimidos son atractivos para el

• Pocas incompatibilidades, precauciones de facturar, etc. a cuerpo de esta medida como la de muy bajo e inestabilidad de se tivos en la s menos lo que qu las e e der en caso que exp en al

• Mejor que en esta forma es formas líquidas que las echas el caso de fárm rán mas ejans

• Elegancia farmacológica de la marca tener e clásico carácter de este permiten su c clia hac in cor a la sel clon envase —ap de por s grnt sello de multic parados

• Identificación de la veracidad de la feir a los en de recubrimos ach letras en abras combinaciones tificar a natin fármaco presen

Algunas limitaciones de la forma posológica que es posible minimizar alguna circunstancia y algunos inconvenientes:

CONVENIENTES COMPRIMITOS

forma posológica
que son activos
un se l de ir-

primido la posolo-
gía y en una
forma no n
uada con auxi-
la moderna cada
—de ir del gra-
se a aliviar más
nd de fármaco(s)
na el n rbeto No
licación un con-
na dosis quedando
a las racio es
darán aturud tera-
lón

cos Diversos fár-
males y adyuvantes
culiarios y a e es
ntidos Es posible
l caso de los com-
su c r o sabor
color a sea uti-
cubri niento o bien
on con presión en
uso por medio de
lores pueden ha-
r el unsumidor
utica)

forma carácter
educio los ha en
n auu en muchos
o sorbo de agua
pacien te con faci-
os ancianos y de-
más pacios a la
ncia Las formas
n medidas siendo
Si lo lleva const-
resulta evidente y
envases de termo-
) o encefalofanido
comodidad en su
tión en públic se
cosa que nc se
formas posológicas
nplimiento de las
de la posología sin
us sociales

Otra ventaja nada desdeñable es la facilidad con que los comprimidos pueden transformarse en otra forma farmacéutica como suspensión solución etc. pasaje fundamentado en que el comprimido se deslía fácilmente en agua o líquidos Con ello se simplifica a menudo su aceptación o ingestión

— **Caracteres farmacotécnicos** Diversos rasgos de los comprimidos los hacen atractivos para el técnico

- **Pocas incompatibilidades** Tomando las precauciones de formulación y manufactura cuya descripción forma el cuerpo de este capítulo los comprimidos como forma posológica sólida de muy bajo contenido acuoso y posibilidad de separar materiales reactivos entre sí constituye la forma de menos incompatibilidades menos aun que las que tienen los polvos de que derivan dado que la superficie libre que exponen al aire es mucho menor
- **Mejor conservación** La estabilidad de esta forma es superior a la de las formas líquidas o plásticas con lo que las fechas de vencimiento para el caso de fármacos perecederos serán más lejanas
- **Elegancia farmacéutica** Todo lo que sale de la mano del farmacéutico debe tener el clásico sello de elegancia que caracteriza este arte Los comprimidos permiten sin caer en la extravagancia hacerlo con poca penuria, merced a la selección de formato color o el envasado —aparte de su apariencia de por sí grata— lo cual dará un sello de individualización a los preparados
- **Identificación** Dentro de la gran diversidad de formas que se puede conferir a los comprimidos el empleo de recursos adicionales como marcas letras palabras números colores o combinaciones de éstos permite identificar la naturaleza y categoría del fármaco presentado

Algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma posológica ideal y aunque es posible minimizarlas puede que en alguna circunstancia se transformen en genuinos inconvenientes

- Muchas personas sobre todo los lactantes y los pacientes en estado de coma no puedan ingerir comprimidos Queda como se dijo el recurso heterodoxo de desleírlos en líquidos de boca en general agua Esta maniobra perjudica la exactitud posológica
- Son de manufactura compleja Pese a que constantemente se trata de perfeccionar las operaciones para su preparación los comprimidos exigen muchas manos y equipos y por ende se encuentran reiteradamente sujetos a la incidencia del error humano. En consecuencia deben multiplicarse los controles para reducirlos al mínimo
- Son de biodisponibilidad permanentemente cuestionada Para poder ejercer su efecto terapéutico deben disgregarse los comprimidos en los fluidos entéricos luego los fármacos activos que los componen disolverse o solvotropizarse en los mismos para que entonces se produzca la transferencia al medio interno Aquí comienza su historial biofarmacéutico y terapéutico Es un camino que por ser un compacto en ocasiones se hace largo conspirando contra la rapidez de acción que sería dable esperar Factores vinculados a la velocidad de desintegración tamaño de partícula del fármaco y otros (véase Cap 69) aun en plano estudio y dilucidación colocan a los comprimidos en este aspecto a la zaga de las soluciones y formas posológicas que de éstas derivan

47.3 DEFINICIONES Y NOMENCLATURA

Previamente al estudio de esta forma es útil revisar las definiciones de la misma ya que las distintas farmacopeas no son unánimes al respecto como tampoco lo son en la nomenclatura Esta última es una área de confusión permanente acrecentada por el continuo aporte de neologismos y de pseudo-marcas que al uso y la literatura técnica hacen pasar a sustantivos comunes

Codex los llama *comprimidos* y define como "preparaciones de consistencia sólida, obtenidas por aglomeración bajo presión de una o varias sustancias medicamentosas adicionales o no de adyu-

formulados de manera tal que cada comprimido represente una unidad psicológica determinada

El término comprimido es preferible a todos. Es un adjetivo sustantivado que hace específica referencia a la distinción esencial de la forma psicológica que es la de conseguirse por presión en tanto que los otros términos hacen referencia a la forma (tableta) o a la composición (pastilla) las cuales pueden ser muy variadas. La definición que hemos dado tiene por mensaje recalcar aparte del hecho de ser elaborado por presión compactante la característica psicológica inherente a esta forma.

Existen numerosas variantes y subformas derivadas de los comprimidos. Pueden ser

— **Comprimidos simples** logrados por aglomeración de polvos o gránulos por medio de presión. Si están destinados a uso local con frecuencia quedan calificados como

- **Comprimidos bucales** (pastillas, tabletas, losangos, dulcetas, lingüetas, faringetas, candidas, etc.) destinados a disolverse en la boca. Cuando contienen fármacos que se absorben por vía sublingual (trinitrina, hormonas sexuales, etc.) se les llama comprimidos sublinguales.

- **Comprimidos vaginales** Reemplazan a los óvulos con ventaja, están destinados a medicar la mucosa vaginal

- **Comprimidos de uso parental** pellas o pelotillas ("pellets") forma singular destinada a obtener un efecto repositorio con fármacos diversos especialmente hormonas esteroides muy usados en neofarmacia

— *Comprímdos multicapa*. Término aplicable a cierto tipo de comprimidos compuestos de dos etapas o más que permite aislar ingredientes que son incompatibles mencionados en la literatura con los anglicismos sandwich estríad etc.

— **Comprimidos recubiertos** Esta subforma se origina por operaciones complementarias a la compresión que permiten encubrir el comprimido simple o desnudo. Da origen a galicísmos y angli-

cismos revestidos (grageas) : se hacen por el son de cuben con cuando di la disgregación mago (debe prorrresistente)

— Comprin idos gramada que fãrmacos que xmidos se call'e gradual progr pot) d acrí a acrídda etc) mos usados com ratas repetab etc)

La diver- ad d
ciores tiene hasta 1
ca lun Denoc v a
posición el uso,
técnica de rauufa
comprimidos buca
más adelante por c
cos especiales (sor
mente) los pellets t
deben ser estériles
controles esp-iales
recubiertos regular
que son diversas s
sistemas

47.4 OBJECTIVES

Como toda forma de administración de medicamentos, la enfermería debe tener un objetivo principal. En el caso de la enfermería, el objetivo principal es el de proporcionar un cuidado adecuado a los pacientes. En áreas alejadas de la atención médica, como en el caso de la enfermería, el objetivo principal es el de proporcionar un cuidado adecuado a los pacientes. En áreas alejadas de la atención médica, como en el caso de la enfermería, el objetivo principal es el de proporcionar un cuidado adecuado a los pacientes.

122

tal que
resente una
terminada

es preferible a
antiado que hace
distinción esencial
de la de conse-
nto y los otros
a y me (table-
silla las cuales
la inclusión que
la) e u ar apar-
grado por presión
a cológica in

nte subformas
os Pueden ser

logrados por aglo-
grados por ne-
stón dinados s
ncia quedan califi

Des pastillas te
bucal Lingüetas
b etc) destinados
para cuando con-
se absorben por
bucal hormonas
les l ma compri-

al Reemplazan-
or mtaja están
ar a mucosa va-

so parental pelus
s) onna singu-
er un efecto re-
icos diversos espe-
is esteroides muy
acia.

pa Término aplica-
comprimidos con-
s o más que per-
es que son incom-
en la literatura
sandwich estrid

tos Esta subforma
ciones complemen-
ón que permiten
ido simple o des-
allicismos y angli-

cismos revestidos enrobados grasea-
dos (graseas) rotocotes y prescotes si
se hacen por compresión filmetab
al son de cubierta transparente entéri-
cos cuando dicha cubierta los protege
de disgregación prematura en el estó-
mago (debe preferirse el término gas-
troresistente)

Por arte es posible igualmente hacer

— *Comprimidos de biodisponibilidad pro-
gramada* que liberan gradualmente los
fármacos que contienen Tales compri-
midos se califican como de liberación
gradual programada de depósito (de-
pot") de acción prolongada, retardada
sostenida etc y dan origen a barbaris-
mos usados comúnmente (extentab du-
ratab repetab espaciab, duentéricos
etc)

La diversidad de subformas y denomina-
ciones tiene hasta cierto punto una justifi-
cación Denota variantes sea en la com-
posición el uso el sitio de aplicación la
técnica de manufactura etc Es así que los
comprimidos bucales según explicaremos
más adelante poseen caracteres organolépti-
cos especiales (son muy duros comparativa-
mente) los *pellets* tienen forma especial y
deben ser estériles los multicapa conllevan
controles especiales (ver más adelante) los
recubiertos requieren operaciones accesorias
que son diversas según sean o no gastrore-
sistentes

47.4. OBJETIVOS Y OPERACIONES

Como toda forma posológica, los compri-
midos se administran con el fin sea de cu-
rar de mitigar tratar prevenir o diagnosticar
la enfermedad En la mayoría de los casos el
objetivo principal es lograr un efecto siste-
mático, vale decir en todo el organismo, o bien
en áreas alejadas del tubo digestivo Ello
hace que el proceso de la absorción gastro-
intestinal sea un factor clave en la eficacia
terapéutica del comprimido Se comprende que
las propiedades físicas y químicas del fár-
maco(s) de los coadyuvantes, su interacción,
y las operaciones de manufactura represen-
ten variables capaces de afectar más o me-
nos profundamente la actividad farmacoló-
gica de los comprimidos dando críticos los
aspectos biofarmacéuticos de esta forma y

de primerísima consideración en toda la ma-
nufactura

Otro objetivo que puede buscarse con esta
forma posológica es el de hacer terapéutica
local ya sea en boca estómago intestino
vagina Aquí la situación se invierte y la
formulación del comprimido tanto en fárma-
cos como en adyuvantes que se seleccionen
para lograr una finalidad terapéutica deter-
minada, debe realizarse buscando la máxima
disponibilidad local lo cual implica baja
absorción sistemática

Con los objetivos delineados anteriormente
es posible justificar la formulación y las
operaciones convenientes para lograr un com-
primido Buscando todas las ventajas de una
forma sólida especialmente en lo que se
refiere a estabilidad física y química los fár-
macos deberán reducirse a polvo fino y de
tamaño uniforme Ello implica molienda y
clasificación Dado que lo esencial del com-
primido es su carácter de unidad posológica
resulta a menudo que la dosis a administrar
es pequeña y habrá que proceder para hacer
más fácil su manejo a una dilución sólida
Ello significa la selección de materiales com-
patibles su molienda preferiblemente a la
misma finura que el fármaco y un ulterior
mezclado Dicha mezcla presenta casi inva-
riablemente una notoria falta de cohesión
entre las partículas que la constituyen por
lo que debe procederse a la adición de un
aglutinante El incremento de tamaño que
buscamos al haber ahora heterogeneidad de-
berá cumplirse por etapas pasaremos por
aglomerados intermedios justificándose así
la granulación como operación destinada a
corregir defectos físicos de la mezcla inicial
de polvos especialmente su escasa cohesión
y su ausencia de flujo libre y uniforme Al
postularse que la forma final se logrará por
presión es obvio que surgirán problemas de
fricción entre sólidos y que ellos serán múl-
tiples entre partículas o gránulos entre sí
entre las piezas metálicas del balancín y en-
tre el comprimido realizado y el metal de la
matriz por lo tanto se integrará la formu-
lación con una serie de agentes antifricción
apropiados para resolver cada una de esas
situaciones El comprimido terminado deberá
llevar en sí los elementos necesarios para
que en contacto con los fluidos de transfe-
rencia se revierta progresivamente a las uni-
dades estructurales que lo forman es decir
se disgregue con rapidez en las partículas

de polvo iniciales. Se justifica así el aditamento de adyuvantes de disgregación. Quedan de este modo fijados los materiales y los pasos a dar para lograr un comprimido.

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

A. Aglomeración

Previo al estudio de las operaciones y los materiales necesarios para lograr los comprimidos conviene hacer un tratamiento básico del fenómeno por el cual dos partículas de materiales iguales o diferentes pueden llegar a unirse para integrar una unidad estructural superior con identidad morfológica propia (Fig 471).

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

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

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

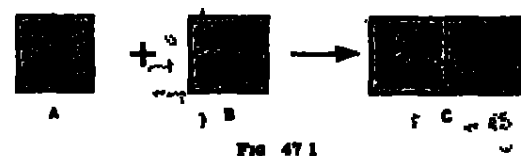


Fig 471

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

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

B. Granulación

Su objeto específico es uniformar el tamaño de los aglomerados logrados por los procedimientos mencionados en el Cuadro 471. Esta uniformidad es capital. En efecto los comprimidos se hacen en la matriz o recinto de una prensa-balancín de modo tal que esa cámara de compresión recibe una determinada cantidad en volumen del polvo o del granulado para comprimir como veremos.

CUADRO 471 METODOS DE AGLOMERACION DE PARTICULAS SOLIDAS

- 1) Métodos físicos (vías secas)
 - = contacto simple (aproximación)
 - = calor sinterizado (nodulación)
 - = presión
 - en molde compresión
 - entre placas laminación
 - forzado por orificio extrusión
- 2) Métodos fisicoquímicos (vías húmedas)
 - = por fuerzas interfaciales o de presión capilar:
 - aglutinación por agua o soluciones simples
 - = por formación de bridas ligantes
 - aglutinación por soluciones de macromoléculas

mos (en 478 Normas pacto final se le exige peso total y un contenido también en peso. Debe pesar 2 gramos y de fármaco. Volvemos analizamos ya para la mide en volumen y resistencia en peso. Para la cámara de compresión el material físico el cual un determina el mismo volumen. Ya 44 Polvos este problema densidad aparente sea logramos con tamaño y con un lecho de flujo no se produce ningún de esa cámara por aire o en la densidad aparente.

Se deja ver que los polvos buscan la unión de los de sus tangencias; de la unión entre sí que unas sobre las otras a través de orificios. Precisan entre los métodos de compresión de de coherencia a los lechos.

C. Análisis de los de Aglomeración

Revisemos en primer de vista los sistemas para lograr la aglomeración (Fig 471).

a. Humectación. Un primer tipo de simplemente humectado de la superficie es por reemplazo la mayor secado se quit

000

129

que en la aproxima-
ar en juego diver-
cción interparticu-
Waar: atracción
sintrizado y la
difusión molecul
es en contacto co
la trabazón a la
ada odo deberá
a ne varias p a
ntidad: sólidas A
za s erior a la
tal pu un ulte-
o d sin ya la nu-

onificación apli
s nos rer irán u
artificios se unen
uás o n nos suel
on adicional debe
geométrico a la
ope acción se de

uniformar el ta
logrados por lon
en el Cuadro
apital En efecto
n la n aliz o re-
cin de modo tal
resista recibe una
x lun et del polvo
sumir omo vere-

DE AGLOMERA
S SÓLIDAS

ccas)
maxima lón)
odulación)

n
cción
extrusión

(vías húmedas)

tales o de presión

agua o soluciones

idas ligantes
luciones de macro-

mos (en 478 Normas y Ensayos) al com-
pacto final se le exige una constancia de
peso total y un contenido dado de fármaco
también en peso. Decimos un comprimido
debe pesar x gramos y contener x miligramos
de fármaco. Volvemos a la antinomia que
analizamos ya para las cápsulas: la máquina
mide en volumen y nosotros exigimos constancia
en peso. Para resolver la situación la
cámara de compresión o matriz, deberá recibir
un material físicamente uniforme en el cual
un determinado peso ocupe siempre el mismo
volumen. Ya analizamos en el Cap. 44 Polvos
este problema: se requiere que la densidad
aparente sea siempre la misma. Lo logramos
con tamaño de partícula uniforme y con un
lecho de flujo libre de modo que no se produzcan
irregularidades en el relleno de esa cámara por
variaciones en la porosidad o en la densidad
aparente.

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

C Análisis de los Métodos de Aglomeración

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

a Humectación

Un primer tipo de unión puede lograrse
simplemente humedeciendo el polvo. El lí-
quido de imbibición reúne por tensión su-
perficial varias partículas entre sí, elimina
por reemplazo la película de aire. Por ulte-
rior secado se quita el líquido de humecta-

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

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

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

$$= 0.515 rTa \text{ dinas}$$

en donde r es el radio de las partículas, a
el contenido porcentual de agua de las mis-
mas (humedad) y T la tensión superficial del
líquido humectante. Para que la fuerza de
atracción F para dos partículas esféricas
humectadas ligeramente con agua sea supe-
rior a la fuerza de la gravedad es decir para
que las partículas queden unidas para un
valor de a de 0.1% el radio debe ser me-
nor de 500 μ .

Ocasionalmente las partículas son de ma-
teriales solubles en el líquido de humecta-
ción. En tal caso la película superficial de
líquido engendra una solución saturada que
al secar será el cementante de las partículas.

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

b Aglutinación Ligante

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

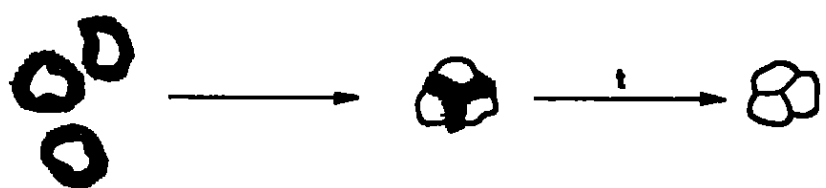


Fig. 47.2.

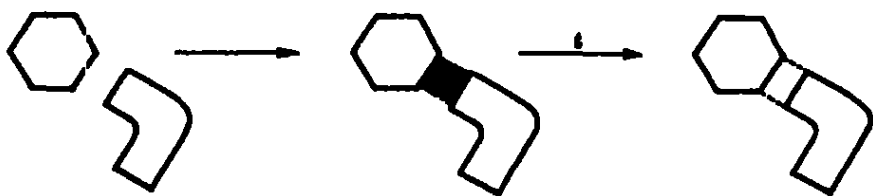


Fig. 47.2.

terogéneas respecto al lecho de polvos (Fig 47.3)

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

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

c Nodulación

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



Fig. 47.4

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

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

d Cohesión

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

$$F' = \frac{A d}{24 e^3}$$

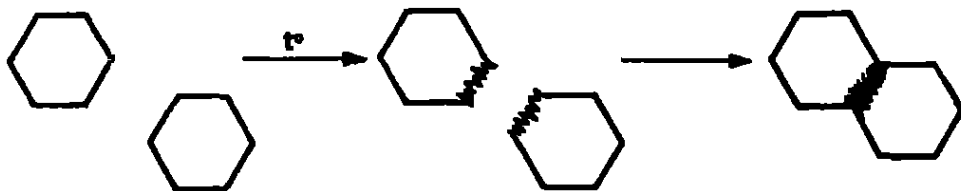


Fig. 47.5

125



en donde A es una constante del material, d el diámetro y e la distancia que intermedia que F' tenga un cierto valor permanente, e debe ser mayor a 100 Å con lo cual la aproximación debe ser conseguida por presión. En el Cuadro 47.1 se presentan los valores de la constante A para algunos materiales que se producen en la naturaleza y que hay deformación por difusión de parte de un material amorfo. En el Cuadro 47.2 se bien claro (Fig 47.6)

Como algo sea el caso final del comprimido será analizada con cierta (forjado del comprimido) es el más común en la nodulación en seco

D Análisis de los Métodos de Granulación

Una vez que hemos visto el lecho de polvos por todos los métodos de análisis de la teoría de la granulación de acuerdo a lo que impone fijar un límite de la granulación. Podemos operar Aquí hemos visto la teoría del problema por lo que luego las operaciones a

126

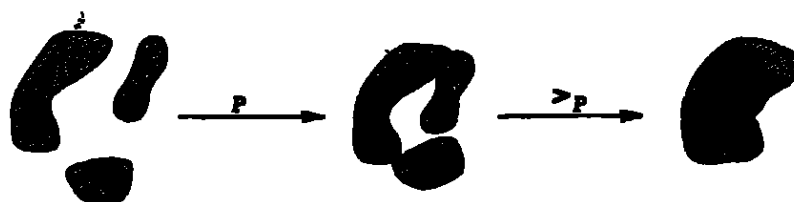


Fig. 47.6.

en donde A es una constante característica del material, d el diámetro de las partículas y e la distancia que media entre ambas. Para que F tenga un cierto valor de agregación permanente, e debe ser en general inferior a $100 \text{ \AA}$ con lo que se desprende que la aproximación debe ser grande y solamente se logra por presión enérgica. Como vimos en el Cuadro 47.1 es posible lograrlo por presión laminada o bien extrusión. El fenómeno que se produce es mucho más complejo ya que hay deformación de partículas con difusión de parte de unas en otras (intrusión metamórfica) en el caso de la extrusión es bien claro (Fig. 47.8)

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

D Análisis de los Métodos de Granulación

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

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

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

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

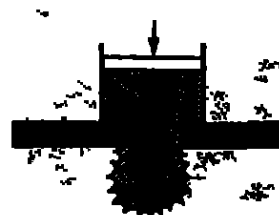


Fig. 47.7

de nivel de presión para un compacto de carbonato de magnesio o ($P = 2040 \text{ kg cm}^{-2}$)

Se ha intentado cuantificar aunque sólo sea aproximadamente la relación de fuerzas así como también la resistencia tensil del compacto. Para el caso de la Fig 47 19 Unckel (34) derivó la expresión

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

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

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

La resistencia tensil del comprimido la calcula Summers (38) a partir de los datos de tensión de ruptura del comprimido (véase el Tit. 47 8. Normas y Ensayos) medidos en un modelo Instron o en un Erweka modificado. Este autor define la resistencia tensil R_t del compacto como una función de la presión de ruptura P_r diámetro D y altura L .

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

47 6 ESTUDIO DE LOS MATERIALES

A. Principios Generales

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

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

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

Toda formulación de comprimidos deberá pasar por las etapas de optimización que ya señalamos para el caso de las cápsulas. Se iniciará con una preformulación tentativa en que se considerará la dosis de fármaco y el tamaño final (forma y peso) a dar al comprimido. Igualmente se tendrá en cuenta la finalidad del comprimido (acción sistémica o local) las posibles incompatibilidades entre los componentes y los caracteres micro-mecánicos y reológicos de los mismos. Un análisis de las características del fármaco nos indicará si es posible utilizar agua para la granulación con lo que resolveremos la vía a seguir en la compactación (húmeda o seca). La preformulación tentativa se someterá a la prueba experimental y los comprimidos estudiados en cuanto a sus características básicas (véase el título 47 8. Normas y Ensayos). Con todos estos datos cuida dosamente analizados se hará una formulación tentativa que por aproximaciones sucesivas de perfeccionamiento dará la definitiva.

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

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

B. Fármacos Activos

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

- dosis
- estabilidad

radq 1 xed tite

mergr los dificultad
ción u carga y la
tan otro perfil ha
a la dirección de la
en el dicho tipo
a á (desapado capu-

kr ca le Train (18)
as de presión dentro
de 47 40 tonada de
no son los contornos

lmido (18)

punto de fusión
tamaño de partícula
solubilidad

En el fondo todas estas propiedades están interrelacionadas. La dosis determinará la cantidad por comprimido y la cantidad de adyuvantes (diluyentes). Si la relación entre ambos es grande (el fármaco puede integrar entre el 0.05 y el 70% del peso) de acuerdo a lo que señalamos ya en el Título Mezclado de Polvos el tamaño de partícula deberá ajustarse a la relación de mezclado. La estabilidad juega también un papel importante. Si bien la de comprimidos es la forma de máxima estabilidad son muchos los fármacos que se degradan aun en ellos en forma más o menos rápida. Tal es el caso de los antibióticos, vitaminas, etc. Los estudios de estabilidad por tanto informarán sobre los excedentes de dosis a ingresar en el comprimido para poder mantener el valor de etiqueta declarado al cabo de un lapso razonable (300 días). Los mismos estudios darán noticia sobre la hidrolabilidad lo cual decidirá como ya dijimos el método de granulación. Esta estabilidad hay que estudiarla eventualmente a las temperaturas a que se seca el granulado, y se balanceará tal estudio con la consideración del P_f de la sustancia.

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

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

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

(40) y por el equipo de Carless —véase Summers (34).

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

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

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

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

pero también son compresibles:

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

y muchas otras drogas más

128 28

Numerosos monoclinos (fenacetina y lo fató de efedrina, isotico, etc.). En general son de difícil algo más útil que e constituye el P_f y el una idea de la cohe to mayor sea ésta mñ primir directamente l dice es la simetría r ables aquellas molea. Igualmente juega n sencia de agua de cris parcialmente de la r cristal actúa como Dentro de un siste a rendir comprimidos c misma presión tenja te L mejor cohe té polimorfos me n e ti lus que sufren con mación plástica y n nes con lo i s el n gránulo es n a or Así los casos de r p r a (39).

C Diluyentes

En general es algo quincena corriente de una constancia de pa en comprimidos de 1 u. Por tanto toda dosis rellanarse con material judique y que si a del comprimido. Se co fármaco que leve 10 mg para sustancias para fármacos inorg n extremos si la sust n tamente o es aerofil una dilución mayor o Las dosis mñ peques inferiores al miligram complejo de dilución tener un lecho fino.

Además de la re e peso y de la conversi macos muy potentes de usar una fracción una dilución ya que mano un comprimido más pequeño que se sin arruinar una mña de 150-200 mg.

129 24

la Carless —véase

que son capaces
biad de ningún ma
do con muy esc s
desintegrante N
orvado que la faci
cia engendra defo
ado entre sus par
mane a del siste n

u rrrr mucho que
comprimir es al de
s alon s fracturas
riento Griffith ca
en el Cap 44 A
ajo núcleo de elas
e ha bservado que
s compuestos bi
ompresibilidad Apa
presión directa las
a sistema isométr
en nito que se
d icio imposible
-tenecientes al mo
ute las moléculas di
neral pertenecen al
las sustancias orgé
as de cinco átomos
monoclinico y unas

mole egia de orien
los cáticos

sulfato NH y Al)
sulfato K y Al)

resible
(clínico)
(clínico)
(o)
(monoclinico)
(monoclinico)
(monoclinico)
(o)
(mblico)
más

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

C Diluyentes

En general es algo dificultoso para la maquinaria corriente de esta época, mantener una constancia de peso y por ende de dosis en comprimidos de menos de 50 mg de peso. Por tanto toda dosis menor que ésta debiera rellenarse con material diluyente que no perjudique y que si favorezca la elaboración del comprimido. Se acepta que el máximo de fármaco que lleve un comprimido es de 500 mg para sustancias orgánicas y 1000 mg para fármacos inorgánicos. Aun en estos casos extremos si la sustancia no comprime directamente o es aerófila deberá procederse a una dilución mayor o menor según el caso. Las dosis muy pequeñas ahora tan usuales inferiores al miligramo plantean problemas complejos de dilución a los efectos de obtener un lecho final homogéneo.

Además de la necesidad de constancia de peso y de la conveniencia de diluir los fármacos muy potentes la necesidad eventual de usar una fracción de comprimido impone una dilución, ya que es difícil fraccionar a mano un comprimido pequeño de hecho el más pequeño que se puede partir al medio sin arruinar una mitad es el de peso mayor de 350-500 mg.

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

Para apreciar la importancia de la dilución en asegurar una dosis adecuada imaginemos un comprimido que debe llevar 5 mg de fármaco y que manufacturamos en una máquina que tiene una variación promedial en el peso de los comprimidos que hace de ± 5 mg para un peso de 10 mg tendremos una variación en dosis de 50% para 60 mg de peso de comprimido una variación porcentual de 10% y para 200 mg una de 2% que está ya dentro de los límites de tolerancia de las farmacopeas (véase el título 478 Normas y Ensayos).

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

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

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

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

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

a Almidones y Derivados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De todos esos derivados en la elaboración de comprimidos se emplean el carboximetilalmidón (PrimogelTM) tipo 0.95 (un grupo carboximetil por cuatro de unidades glucosídicas) es una especie de carboximetilcelulosa pero sobre alfa glucosa es un desintegrante rápido que aventaja al almidón original en que los comprimidos que lo llevan no endu-

recen con el tiempo. La lactosa es muy en conjunción con almidón a los comprimidos se granulado bien. La lactosa por ejemplo, es interesante. No es hidrizable en el agua en el comprimido y resulta un buen reductor. No debe olvidarse el mérito en esta. Lleva fármacos oxidables. En caso del ácido. Empero en otros casos reductor que es el Moore con formación. Ello sucede en potencialmente alcalinos de aminofl. Si llevan mucha lactosa se amarran. Poder reductor a excipientes con arsenicales orgánicos etc.

b Otros Glucosos

La lactosa es muy en conjunción con almidón a los comprimidos se granulado bien. La lactosa por ejemplo, es interesante. No es hidrizable en el agua en el comprimido y resulta un buen reductor. No debe olvidarse el mérito en esta. Lleva fármacos oxidables. En caso del ácido. Empero en otros casos reductor que es el Moore con formación. Ello sucede en potencialmente alcalinos de aminofl. Si llevan mucha lactosa se amarran. Poder reductor a excipientes con arsenicales orgánicos etc.

Su calidad de glicol debe olvidarse. No es un control microscópico exigido por las farmacopeas eventualmente su uso para comprimidos de etc. Igualmente para diabéticos la cantidad es posible.

Circulan múltiples formas corrientes es la forma de cristales triangulares —obtenible a partir de las soluciones de el punto de transición la forma cristalina (bet

131 26

comprimido (véase más adelante por tanto para hidrófilos. Desde el almidón seco equilibrado (8-12%). Se pueden mejorar mezclándolo con polvo de magnesio, de lo que no augura la calidad del

de la compresión y se aceleran por la entalía lo que los granulados con otros dispositivos puede llegar a

hidrófilo y en su forma de aerófilos en vía húmeda

Los derivados a propósito de los tratamientos. Un tratamiento de una dextrinificación se produce una forma llamada comprimido o blanco que forma opacos del que posee una calidad que es de de su leante como el principio actual de la masa de almidón modificado. Los autores de este y como desl-

Los derivados amiláceos y por tratamientos reducen los almidones no iónicos. Como en el carboxilato y otros almidones de esta (enrichamiento) acuosa. Los no iónicos y por tanto hidró-

Los en la elaboración de los carboxilato tipo 025 (un grupo de unidad glucosídico-carboximetilcelulosa es un desintegrante almidón original en se lo llevan no endu-

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

b Otros Glúcidos

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

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

Circulan múltiples tipos de lactosa. La forma corriente es la alfa lactosa con 1 H₂O. Es de cristales triangulares. Difiere de la beta—obtenible a partir de la α por calentamiento de las soluciones de esta última por encima del punto de transición (93.5°C)—tanto en la forma cristalina (beta forma de diamante)

te) como en otras propiedades. Beta es anhidra y cinco veces más hidrosoluble que la alfa. Tanto las formas hidratadas como anhidras se presentan en el comercio desde el grado "impalpable" (80-40 μ) hasta cristales promedio 400 μ en forma microcristalina o en forma perlada (47) de microgranulos esferoides de flujo libre. Igualmente desde que Brownley y Lachman (48) compararon las anteriores con la lactosa spray, esta última cobró popularidad a los efectos de usar como diluyente para compresión directa. Está formada por partículas esféricas 100-200 μ de diámetro de gran flujo y excelentes forjados. El tratamiento térmico que sufre en el secado por aspersión puede influir en la mayor o menor formación del HMF 5-hidroximetil-2-furfuraldehído, clásico resultado de la pirólisis de los glúcidos y que por su grupo carbonílico de gran reactividad es capaz de reaccionar con las funciones amina primaria de los fármacos y adicionalmente colorear el comprimido.

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

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

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

c Otros Diluyentes

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

d Elección de un Diluyente

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

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

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

D Absorbentes

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

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

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

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

- almidón
- lactosa
- fosfatos de calcio (incluyendo los de cristalización especial)
- carbonato de magnesio
- tierra de infusorios (Cellitex y similares)
- azúcar polvo
- lípidos + azúcar (manteca de cacao triglicéridos saturados etc)
- carboceras + azúcar
- triflicato de magnesio
- aerodil

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

E Aglutinantes

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

132 25

Cuando dos partículas se aproximan por la tensión superficial la fuerza de

$$f = 2\pi r \left[\frac{2\sigma}{90} \right]$$

en donde r = radio de las

σ = tensión superficial

T = ángulo de contacto

Cuando se comprimen las partículas por el radio crítico por el las esféricas de σ de 0.1% pueden unirse y de hecho son capaces de unir las está muy por encima de las partículas de polvo

Dado que para fabricar debemos primero cuidar cuidadosamente y estamos atrapados en para que f sea grande demos manipular e mojamos con agua caliente

Por tanto la cara de las soluciones aglutinantes superficial por las moléculas hidrofóbicas mar geles fluidos de quedar en lugar de de la macromolécula. Si la película fin o paralizada a granular se producirá a fragmentos. Si la cantidad añadida es muy gruesa el duro en extremo de disolución muy pronto

Los factores que intervienen entre las partículas son

- / naturaleza y tamaño
- / grado de humectabilidad individuales
- / distribución de la masa

Los dos primeros y surgen de la ecuación

133

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

$$f = 2\pi r \left[\frac{2\sigma}{300} \right]^{1/2} T, \text{ dinas}$$

en donde r = radio en cm, de las partículas

σ = agua (en humedad porcentual)

T = tensión superficial del líquido.

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

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

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

Los factores que gobiernan la adhesión entre las partículas son:

- 1. naturaleza y concentración del aglutinante
- 2. grado de humectación de las partículas individuales
- 3. distribución del aglutinante a través de la masa

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

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

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

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

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

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

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

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

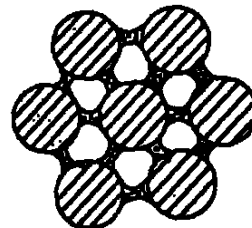


Fig. 47.21 Etadio pendular de la granulación por vía húmeda (55)

que se deba comprimir un con alto contenido en lí-
to fusión bajo. Deberá
for efectuar las mezclas
diluciones.

los extractos tinturas
sustancias grasas acal-
ores tipo esencia etc.)
Núcleos oleosos de vita
(A D E K) o bien
eutecticas de fárma-
e ha estudiado extensa-
la triglicerina usa-
or o c ariano

puede a udír a distintas
umín. barata es ab-
un material propicio
l simpl. de la microen-
e muy si boga para las
nas y esencias
comúnmente empleados
r alguna otra función
de eta)

llo (incluyendo los de
pecial)
anésio
e (CeliteTM y síndes)

o (manteca de cacao
ados etc.)
uacar
i gresio

de estos material s no
los farmacos o con
l ón y que no perju-
Su aparición en una
siempre a reconsiderar
Lije del diluyente

do pro-mente al em-
beelva-espaces de pro-
partículas en la mezcla
+ diluyentes) Se em-
por vía húmeda y por
glomerar sustancias que
an sólo a grandes pre-
lucir sensiblemente la

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

Los gránulos más grandes se fracturan en unidades menores pero abiertas captando las partículas más pequeñas y engendrando así nuevas unidades gruesas

Gránulos pequeños o discretos se unen para dar unidades mayores

Partículas de polvo no atrapadas previamente son captadas por gránulos pequeños los que a su vez como queda dicho se pueden unir para engendrar estructuras mayores

Estos mecanismos suponen que la adición de solución granulante es progresiva y se hace bajo malaxado o fluidización. Si se sigue añadiendo la solución acuosa de macromolécula se engendran los estadios de adhesión fúncular primero y luego con más líquido disponible el de adhesión capilar (Fig 47 22)

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

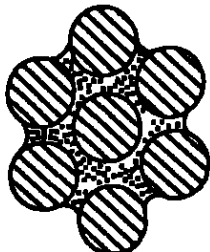
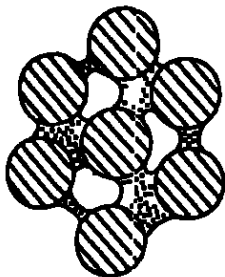


Fig. 47.22 Estado fúncular y capilar de la granulación (30)

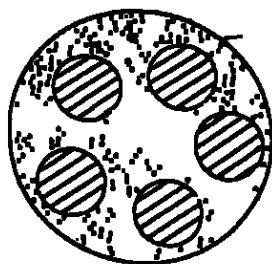


Fig. 47.23 Estado final de la granulación húmeda (uspensión) (30)

lado en que las partículas quedan incluidas en el sol de granulante (Fig 47 23)

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

Se emplean diversos tipos de aglutinantes

— Granulantes por Humectación

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

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

— Granulantes por Aglutinación

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

134 28

y elástica. A m
pero a veces se
se aplican asoc
(casi siempre la

Los más efecti
litos. Los que se
del almidón) cau
nante energético q
en las formulaci

• Almidón. Se e
don en que se
ción rápida. N
ligante la pel
de plasticidad.
rica en se 3-4
nar en se 3-4
la P.V.I. o ge
do amidos en el
n la naturaleza
coloides. Se
tecnología. Se
preferencia. Se
acotar. Se
a los mpr
dencia al fo
almidón. Se
gru 5% 7
contracciones
última. De
el almidón en
eliminación. Se
tación. Se
vierte luego
que estará a
baja velocidad
rad. Se
teoría. Se

• Goma arábiga. Se
para propiedades
Es un ácido
galo. Se
(Se g. l.
soluble en l.
(35-50%)
ma en se pr
decrece much
algunos sol e

posee oxida
calienta el n
Resultado. Se
zada) (Pla
es susceptible
microbiana
0.5% de ba

135 28

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

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

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

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

* posee oxidasa (para destruirse se calienta el mucílagos a 100-120°C. Resulta así la goma desenzimática) (*Pharm Helv*) es susceptible a la descomposición microbiana (para evitarlo se añade 0.5% de benzoato de sodio)

es incompatible con aminas aromáticas (incluso alcaloides) pues intercambia;

* es incompatible con metales pesados y con alcalinotérreos así como también con gelatina (en algunas áreas de pH)

no es un preparado tipificado siempre de iguales características y el mucílagos debe prepararse en el momento ya que con el tiempo tiende a eliminar acético

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

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

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

De importancia para nuestro fin es que según sea A o B la gelatina tendrá un punto isoelectrico diferente. Las soluciones acuosas de gelatina, en su P I son fácilmente floculables tienen una viscosidad mínima y carecen de las propiedades físico-químicas necesarias para que sean un buen aglutinante. Además según el P I será la polaridad de la molécula y las compatibilidades e incompatibilidades. En la Fig. 47-24 se ilustran varias consecuencias del P I diferente de las gelatinas

Los P I son respectivamente de 7-8.3 para la gelatina A y de 4.7-5.2 para la B. Varios hechos se deducen del análisis de la Fig. 47-24. Es posible que usando dos lotes de gelatina diferentes para una misma fabrica-



la g l lón huma-
m) (65

s quedan incluidas
(Fig - 23)

ya que se produce
los materiales hidr
za el malaxado de
y luego se extiende
de secado (hay agua
nsolidados de crist
gránulos excelsi-
el extremo del límite

pos de aglutinantes

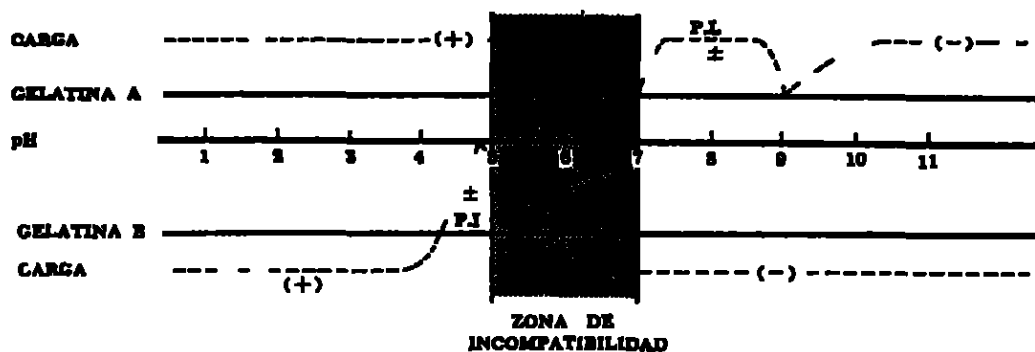
Amestación

l es hidrófilo se
ontiene algún con-
el líquido de hume
lquidos puros agua,
ol jarabe (de gl
5 y 5 %)

antes es crítico un
den se presenta tam
no tiene la impor-
se manifiesta con es-
la disolución de un
cua. será escasa el
clado para granular
á importante si se
o al secar se pro-
ción del hidrosolu-
ado caso (mezclado
asiva quedando al
rado por el cristal
rículas de los otros
eran solubles. Dicho
ta al ser comprimido

glutinación

romoléculas hidrodís-
tinguen por su ca-
r una película sólida



Fm. 47.94.

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

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

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

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

y otras son capaces de precipitarla.

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

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

— Otros Aglutinantes

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

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

- goma tragacanto
- agar-agar
- pectina

- derivados de carboximetilcelulosa
- alginato de sodio
- dextrinas
- xelina
- polivinilpirrolidón
- alcohol polivinílico
- carboxipol
- polistilenglicol
- silicatos colloidales, etc.

F Desintegrantes

La compactación de un fármaco es definitiva para el dos de uso medicinal para los industriales: lurgia, plásticos, etc. Los comprimidos que se espera sean para uso farmacológico (agua va, jugos gástricos, etc.) se hacen a unidades menores que a su vez deben desintegrarse para dar lugar al polvo que los

Todo este proceso requiere anticiparse con anticipación a la necesidad de la medicación en condiciones de conservación. La compactación se hace formando en los líquidos no se pulverizan previamente a la parte del paciente o mería pero tal como y fuera de los cánc

Aquí el factor tiene los métodos nuevos de integración en realidad condiciones de conservación de los comprimidos se ponen en presencia (véase 478) el método o dispositivo una forma comparable al organismo y ésta es la que existe en este campo.

La velocidad de disolución del fármaco. Los comprimidos, las losangas y la absorción sublingual de la desintegración lenta y de la aspirina y otros

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

F Desintegrantes

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

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

Aquí el factor tiempo es fundamental y los métodos convencionales de medir la desintegración en realidad miden in vitro y en condiciones tipificadas el tiempo en que los comprimidos se resuelven a gránulos al ponerse en presencia de líquidos de prueba (véase 478 Normas y Ensayos) No hay método o dispositivo que mida tiempo en una forma comparable a lo que sucede en el organismo y ésta es la principal dificultad que existe en la experimentación en este campo.

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

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

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

Son varios los factores que influyen en la velocidad de desintegración de un comprimido Holstius (50) hace años demostró que hay una interacción entre los fármacos los aglutinantes y las sustancias añadidas como desintegrantes Otros factores que influyen son el tamaño de los gránulos y su porosidad naturaleza y cantidad de lubricantes añadidos (en general éstos son hidrorepelentes) así como también la velocidad de compresión y la presión total de compactación El problema aparece complejo en apariencia en la práctica, la adición de almidón a los gránulos previamente a la compresión es el método clásico para producir la desintegración del comprimido final la misma sencillez y comodidad de la solución ha retardado algo la investigación en esta área de la compactación.

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

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

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

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

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

conciliar el tiempo de desintegración y dureza.

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

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

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

G Lubricantes

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

En las deducciones que se extrajeron del análisis de la Fig. 47.18 surge que bajo la presión P , la lubricación intergranular debe ser adecuada para que la transmisión de

fuerzas se haga en todas las direcciones el ciclo de P la presión aplicada no deberá añadirse a los punzones; de la Fig. 47.16 la fricción, se pensó. Por tanto el metal es una segunda fricción.

Pero al terminarse Fig. 47.16, la elevación hasta afuera revela la fricción metal-metal (puede verse planteado previamente figura al ingresar superior).

Los trabajos clásicamente los ubicar. La discriminación de la fricción y la no fricción a los trabajos de De igual manera a realizado con éxito (27-66). Cada agente antifricción:

- deslizando. Por gránulo.
- lubricantes propiamente ven la fricción (matriz).
- antiadherentes. Comprimido-metal.

Empíricamente frente a la máquina que guiar los tres tipos de fricción racional. Examinemos de manera de fricción y su fundamento. Se en. Bajo la presión. La fricción entre los fundidos.



FRICCION FLUIDA

139 34

de desintegración y

ayados son numero-
y baratos Un me-
nogránulo es hacerlo
y bicarbonatos cen-
tar no eluro
una ro etc) en
flujo de carbona-

los explos. a
del compri de
ida NaHCO_3)
NaHCO₃ solo que
oduce efecto se
ápido y energético El
crece res es lo
ver más a del te)

Lezar r mite la
s como una pel cula
has a 5% de la
celulosa algunos de
gar NaHCO_3 micro
resinas (Amberliten
puros de ellos tienen
sa ni cristalina es
y las resinas tienen
tención de moléculas
ativa y finalmente
pod n lixiviar al
re medio iónico

ter se en cuen
re a desecara a
a 00 C pierd
l bit rse el tro
rs. l final antes

os ef- uado previa
s físicos de la com-
que existen proble-
turales múltiple en
ciclo mostrado en la
de alimentación los
por la parte inferior
ón sólida entre grá-
perder carga gravita-
r tanto fluir errática
parte del problema
ción del comprimido
que se extrajeron del
B surge que bajo la
in intergránulos debe
e la transmisión de

fuerzas se haga en forma instantánea en todas las direcciones de fuga Al finalizar el ciclo de P, la presión es máxima el comprimido no deberá adherirse ni a la matriz ni a los punzones y al iniciarse el ciclo IV de la Fig. 47 16 la ascensión se efectuará sin fricción so pena de quebrar el comprimido Por tanto, el comprimido terminado-metal es una segunda parte del problema fricción

Pero al terminarse la secuencia V de la Fig 47 16 la elevación del punzón inferior hasta aflorar revela la existencia de la fricción metal-metal (punzón matriz) ya se había planteado previamente en II de la misma figura al ingresar a la matriz el punzón superior

Los trabajos clásicos mencionaban genéricamente los lubricantes para comprimidos La discriminación de los tres tipos de fricción y la nomenclatura adecuada es debida a los trabajos de Münzel y Kägi (9 10) De igual manera la escuela de Higuchi ha realizado contribuciones de importancia (26 27 68) Cada tipo de fricción requiere un agente antifricción adecuado y así tenemos

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

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

La fricción se rige por varias leyes siendo las fundamentales las de Amonton

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

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

Entre sólidos podemos distinguir tres tipos de fricción (Fig. 47 25)

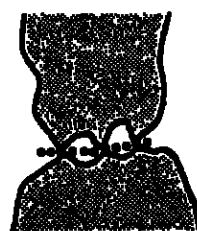
La fricción sólida se da entre dos sólidos en contacto sin lubricante entre las superficies contactantes la fricción laminar o límite acontece cuando una capa fina a menudo monomolecular separa las superficies de contacto y la fricción fluida es el estado en que un lubricante separa las dos superficies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

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

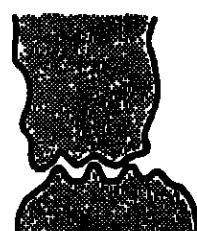
El tipo de fricción con la que debemos lidiar al compactar es la laminar Los gránulos se apoyan entre sí por unos pocos puntos de contacto y en ellos la presión de deslizamiento alcanza valores muy grandes produciéndose altas temperaturas instantáneas La lubricación a proporcionar estará acorde con estos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



FRICCIÓN FLUIDA



FRICCIÓN LAMINAR



FRICCIÓN SÓLIDA

Fig. 47.25. Tipos de fricción entre sólidos

14036

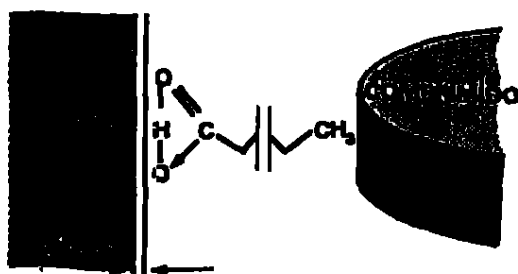


FIG. 47.28. Orientación de la molécula de ácido esteárico entre dos superficies de polaridad diferente (matriz-punzón vs comprimido-granulado)

lubricante son de suma importancia, en especial su viscosidad densidad etc. En la lubricación limita las cualidades fisicoquímicas predominan en importancia sobre las físicas. Entre éstas la más interesante es la polaridad de la molécula que se orientará (tener presente que la película suele ser monomolecular) según una distribución definida por su constitución química (Fig 47.28)

Entre los adyuvantes antifricción en la manufactura de comprimidos pueden citarse

a. Deslizantes

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

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

b. Antiadherentes

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

c. Lubricantes Propiamente Dichos

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

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

COMPARACION DE ACTIVIDADES

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

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

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

santes y por fin los lubricantes. Debe tenerse presente que estos materiales son b contra una rápida y o desintegración esia do mieron Jones y F fórmula guía para diámetro promedio de del lubricante— se j centaje a añadir

$$\text{lubricante } \% = \frac{2n}{d}$$

en donde d es el gránulo y d el del varias constantes p x

$$\text{lubricante } \% = \frac{d}{d}$$

Así por ejemplo para un lubricante de 3 que usarlo al 3.7%

Como el talco es el do debemos advertir mudo pierde muchas c puede suceder al uso doble compresión o comprimidos efectua

Para el caso de n quieren lubricantes n y se dispone de clor benzoato de s dio lea

Finalmente debe ser de ingrediente que no al comienzo de esta s funcionar en su medio diciones que veremos c

H. Agua

El tercer tipo de comprimido y que comúnmente es el agua aquí el agua residual la posible agua de función. La tendencia que sorberse sobre las superficies y modificar el reológico de los lechos relevancia que en general sistemáticamente. Una llará en el trabajo de

121 26

luidos para farmaceuticas tambien en dual)

do se adhiera a la vida la n turalza ca) d los g ánu d mdo tendrá ten defectos anfrac es que tengan las to es que se com n den. la es a an es y la s antiadhe nquir el mínimo en gl an el talco los (Ca Mg Zn n midos hidrosolu a preferi la Comc ite y antiadherente u il los lubricantes n la elaboraciór proba de com

tr: Dichos

ánico de las piezas ri-) y se acude a l cao tegin grasas ldo esteárico ca o e-c segun la a compactar

lancias que tienen cuadro adjunto se uidades para que

Lubricante

+++
●+++
+++
++
-
+++

primidos se emplean del 1 al 5% y le estando la granu primir se añadirán tes luego los desli

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

$$\text{lubricante \%} = \frac{2\pi d_1(d_1 + d_2)}{(d_1)^3} \times 100$$

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

$$\text{lubricante \%} = \frac{d(d_1 + d_2)}{(d_1)^3} \times 362.77$$

Así por ejemplo para un gránulo de 300 μ m y un lubricante de 2 μ m resulta que habrá que usarlo al 37%

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

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

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

H. Agua

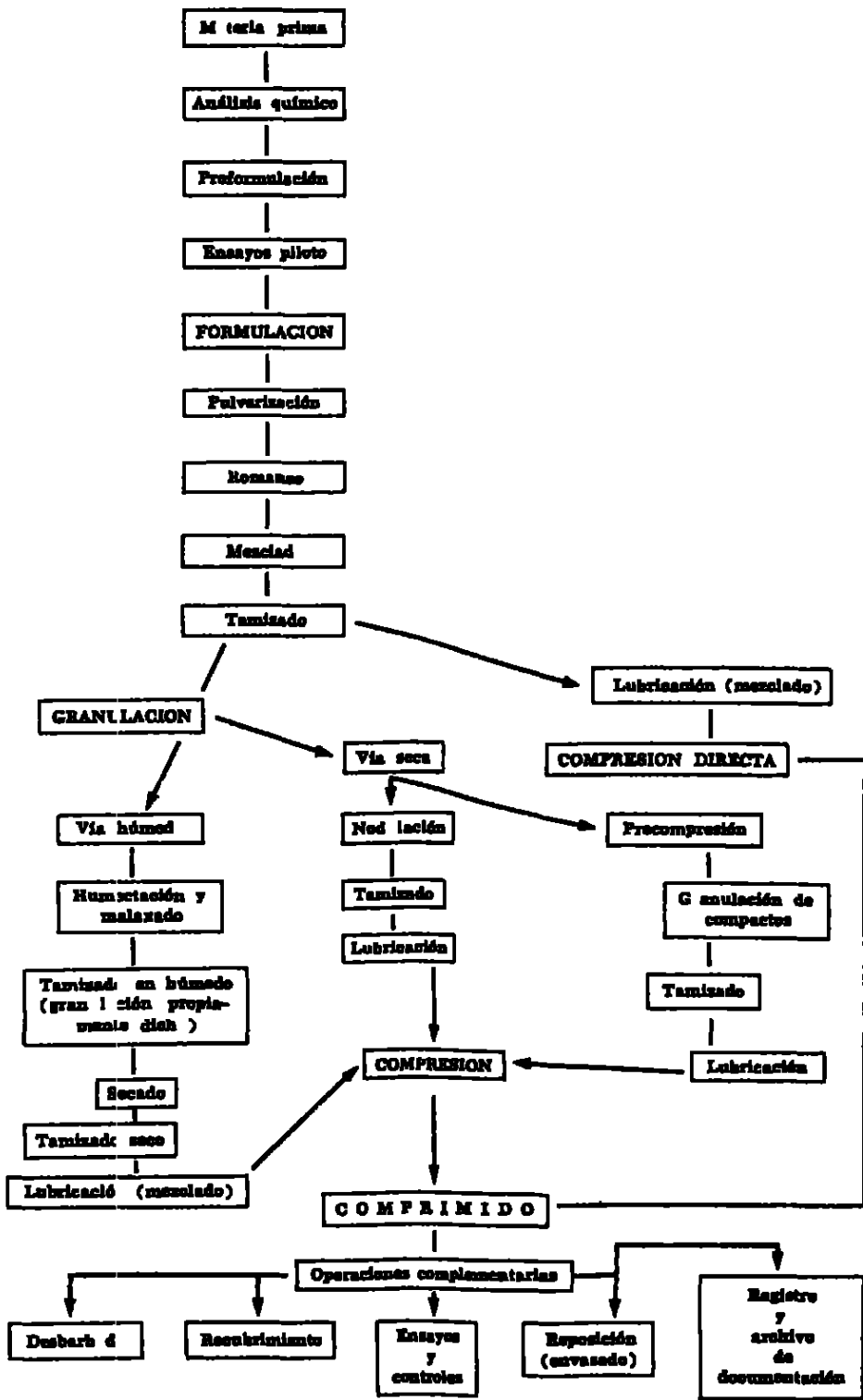
El tercer tipo de material que integra un comprimido, y que debemos examinar someramente, es el agua. Por tal entendemos aquí el agua residual o humedad, así como la posible agua de inclusión o de cristalización La tendencia que posee H_2O para adsorberse sobre las superficies sólidas en forma tenaz y modificar el comportamiento reológico de los lechos sólidos le dan una relevancia que en general no se ha estudiado sistemáticamente Una vista del tema se hallará en el trabajo de Griffiths (87)

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

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

El agua en cantidad óptima en un granulado cumple una función de lubricante múltiple reduce la fricción interparticular y al estado de gas napa le permite equilibrar la presión dentro de toda la masa (88) En este sentido la mejor agua es la de cristalización ya que requiere temperaturas altas para descoordinarse justamente las que ocurren en las zonas de fricción sólida (40 88) Cada formulación debe analizarse en cuanto a la cantidad óptima de agua que debe poseer la granulación a compactar Incluso hay casos extremos (carbón, levadura) que comprimen sólo si están húmedos

CUADRO 47.II SECUENCIA DE OPERACIONES EN LA ELABORACION DE COM PRIMIDOS



Una vez que los estudios biológicos de un medicamento indican la conveniencia de su formulación en forma de comprimidos, se debe establecer la secuencia de operaciones y la pueden esquematizar en el cuadro 47.II.

En este cuadro se señalan algunas de las operaciones que son principios (previas y complementarias) de nuestro objetivo estudiar las operaciones que describen a las principales (gránulas y a algunas accesorias) de su fin.

A Ensayos Previos

a Análisis Químico

Es de importancia la cuantificación de la dosis de todos los componentes de grado medicinal a las en la elaboración de comprimidos, complementarán tales comportamientos químicos, tiene afinidad con el agua (decide el material adyuvantes (colorantes, etc.) que se utilizarán en una preformulación, haciendo que sea útil, evitándose problemas.

b Preformulación

Las preformulaciones se basan en la forma práctica de los datos de porcelana, se maceran por comprimidos, capital con los datos, glicósidos si el medicamento requiere media, en circunstancias se refiere determinada por el color, será ranurado o marcado, deriva en la necesidad de eficacia de los lubricantes para evitar problemas semejantes material de sólo una ilustración.

143

Handbook of Pharmaceutical Excipients

Fifth Edition

Edited by
Raymond C Rowe, Paul J Sheskey
and Siân C Owen



Pharmaceutical Press



Alpha

144 21

Handbook of Pharmaceutical Excipients

FIFTH EDITION

Edited by

Raymond C Rowe

BPharm PhD DSc, FRPharmS CChem

FRSC CPhys, MInstP

Chief Scientist

Intelligensys Ltd

Billingham UK

Paul J Sheskey

BSc, RPh

Technical Services Leader

The Dow Chemical Company

Midland

MI USA

Siân C Owen

BSc, MA

Development Editor

Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

London UK



London Chicago

Pharmaceutical Press

145 20

Published by the Pharmaceutical Press
Publications division of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

1 Lambeth High Street London SE1 7JN UK
100 South Atkinson Road Suite 206 Graylake IL 60030-7820 USA

and the American Pharmacists Association
2215 Constitution Avenue NW Washington DC 20037-2985 USA

© Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2006

(PP) is a trademark of Pharmaceutical Press

First published 1986
Second edition published 1994
Third edition published 2000
Fourth edition published 2003
Fifth edition published 2006

Printed in Great Britain by Butler & Tanner, Frome Somerset
Typeset by Data Standards Ltd, Frome, Somerset

ISBN 0 85369 618 7 (UK)
ISBN 1 58212 058 7 (USA)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, without the prior written permission of the copyright holder.

The publisher makes no representation, express or implied, with regard to the accuracy of the information contained in this book and can not accept any legal responsibility or liability for any errors or omissions that may be made.

A catalogue record for this book is available from the British Library

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data
Handbook of pharmaceutical excipients.—5th ed. / edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey S & C Owen
p. cm

Includes bibliographical references and index
ISBN 1-58212-058-7 (USA) — ISBN 0-85369-618-7 (UK)

1. Excipients—Handbooks, manuals, etc.

[DNL.M. 1. Excipients—Handbooks 2. Technology, Pharmaceutical—Handbooks.
QV 735 H236 2006] I. Rowe, Raymond C II. Sheskey, Paul J III. Owen, Siân C.
IV. American Pharmacists Association

RS201.E87H36 2006
615' 19—dc22

2005028523

Lactose Monohydrate

146

1 Nonproprietary Names

BP Lactose monohydrate
PhEur Lactosum monohydricum
JP Lactose
USP NF Lactose monohydrate

2 Synonyms

See Tables II and III.

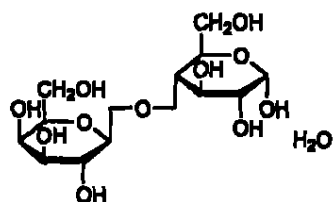
3 Chemical Name and CAS Registry Number

O-β-D-Galactopyranosyl (1→4)-α-D-glucopyranose monohydrate [64044-51-5]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

C₁₂H₂₂O₁₁ · H₂O 360.31

5 Structural Formula



α-Lactose monohydrate

The USP NF 23 describes lactose monohydrate as a natural disaccharide obtained from milk which consists of one galactose and one glucose moiety. The PhEur 2005 describes lactose monohydrate as the monohydrate of O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose. It is stated in the USP NF 23 that lactose monohydrate may be modified as to its physical characteristics and may contain varying proportions of amorphous lactose.

6 Functional Category

Binding agent; diluent for dry powder inhalers, tablet binder; tablet and capsule diluent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Lactose is widely used as a filler or diluent in tablets and capsules and to a more limited extent in lyophilized products and infant formulas⁽¹⁻¹³⁾. Lactose is also used as a diluent in dry powder inhalation⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Various lactose grades are commercially available that have different physical properties such as particle size distribution and flow characteristics. This permits the selection of the most suitable material for a particular application, for example the particle size range selected for capsules is often dependent on the type of

encapsulating machine used. Usually fine grades of lactose are used in the preparation of tablets by the wet-granulation method or when milling during processing is carried out, since the fine size permits better mixing with other formulation ingredients and utilizes the binder more efficiently.

Other applications of lactose include use in lyophilized products where lactose is added to freeze-dried solutions to increase plug size and aid cohesion. Lactose is also used in combination with sucrose (approximately 1:3) to prepare sugar-coating solutions.

Direct-compression grades of lactose monohydrate are available as granulated/agglomerated α-lactose monohydrate containing small amounts of anhydrous lactose.

Direct-compression grades are often used to carry lower quantities of drug and thus permits tablets to be made without granulation.

Other directly compressible lactoses are spray-dried lactose and anhydrous lactose. See Lactose Spray Dried Lactose Anhydrous.

8 Description

In the solid state lactose appears as various isomeric forms depending on the crystallization and drying conditions, i.e. α-lactose monohydrate, β-lactose anhydrous, and α-lactose anhydrous. The stable crystalline forms of lactose are α-lactose monohydrate, β-lactose anhydrous, and stable α-lactose anhydrous.

Lactose occurs as white to off-white crystalline particles or powder. Lactose is odorless and slightly sweet-tasting. α-lactose is approximately 20% as sweet as sucrose while β-lactose is 40% as sweet.

SEM 1

Excipient: Pharmatose 125M

Manufacturer: DMV International

Magnification: 100x

Voltage: 15 kV



Povidone

149 42
①

1 Nonproprietary Names

BP Povidone
JP Povidone
PhEur Povidonum
USP Povidone

2 Synonyms

LI 01 *Kollidon Plasdone* poly[1 (2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]
lere] polyvidone polyvinylpyrrolidone PVP 1-vinyl 2 pyrro-
lidine polymer

3 Chemical Name and CAS Registry Number

1 Ethenyl 2 pyrrolidinone homopolymer [9003 39 8]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

(C₅H₇N₂O) 2500–3 000 000

The USP 28 describes povidone as a synthetic polymer consisting essentially of linear 1-vinyl 2-pyrrolidinone groups the differing degree of polymerization of which results in polymers of various molecular weights. It is characterized by its viscosity in aqueous solution relative to that of water, expressed as a *K* value, in the range 10–120. The *K*-value is calculated using Fikentscher's equation ⁽¹⁾

$$\log z = c \left[\frac{75k^2}{1 + 1.5k} \right] + k$$

where *z* is the relative viscosity of the solution of concentration *c* (in % w/v) and *k* is the *K*-value $\times 10^{-3}$.

Alternatively the *K* value may be determined from the following equation

$$K\text{-value} = \sqrt{\frac{300c \log z (+1.5 \log z) + 1.5}{0.15 + 0.003c^2}}$$

where *z* is the relative viscosity of the solution of concentration *c* (in % w/v).

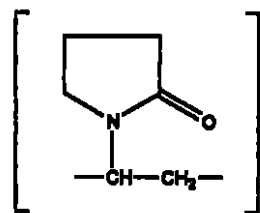
Approximate molecular weights for different povidone grades are shown in Table I.

Table I Approximate molecular weights for different grades of povidone

<i>K</i> -value	Approximate molecular weight
12	2500
15	8000
120	10 000
25	30 000
30	50 000
60	400 000
90	1 000 000
120	3 000 000

See also Section 8

5 Structural Formula



6 Functional Category

Disintegrant; dissolution aid; suspending agent; tablet binder.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Although povidone is used in a variety of pharmaceutical formulations, it is primarily used in solid dosage forms. In tableting, povidone solutions are used as binders in wet-granulation processes ^(2,3). Povidone is also added to powder blends in the dry form and granulated *in situ* by the addition of water, alcohol or hydroalcoholic solutions. Povidone is used as a solubilizer in oral and parenteral formulations and has been shown to enhance dissolution of poorly soluble drugs from solid-dosage forms ⁽⁴⁻⁶⁾. Povidone solutions may also be used as coating agents.

Povidone is additionally used as a suspending, stabilizing, or viscosity-increasing agent in a number of topical and oral suspensions and solutions. The solubility of a number of poorly soluble active drugs may be increased by mixing with povidone. See Table II.

Special grades of pyrogen free povidone are available and have been used in parenteral formulations. See Section 14.

Table II Uses of povidone

Use	Concentration (%)
Carrier for drugs	10–25
Dispersing agent	Up to 5
Eye drops	2–10
Suspending agent	Up to 5
Tablet binder, tablet diluent or coating agent	0.5–5

8 Description

Povidone occurs as a fine, white to creamy-white colored, odorless or almost odorless hygroscopic powder. Povidones with *K* values equal to or lower than 30 are manufactured by spray-drying and occur as spheres. Povidone K 90 and higher *K* value povidones are manufactured by drum drying and occur as plates.

9 Pharmacopelial Specifications

See Table III.

Croscarmellose Sodium

1 Nonproprietary Names

BP Croscarmellose sodium
PhEur Carmellosum natrium coxaeum
USNF Croscarmellose sodium

2 Synonyms

Ac-Di Sol crosslinked carboxymethylcellulose sodium *Explo-*
cel modified cellulose gum, *Nymcal ZSX Pharmacel XL*
Pri ellose Solitab Vivasol

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose carboxymethyl ether sodium salt, crosslinked
[74811-65-7]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

Croscarmellose sodium is a crosslinked polymer of carboxy-
methylcellulose sodium
See Carboxymethylcellulose sodium

5 Structural Formula

See Carboxymethylcellulose sodium

6 Functional Category

Tablet and capsule disintegrant

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Croscarmellose sodium is used in oral pharmaceutical for-
mulations as a disintegrant for capsules (1,2) tablets (3-13) and
granules.

In tablet formulations, croscarmellose sodium may be used
in both direct-compression and wet-granulation processes.
When used in wet granulations the croscarmellose sodium
should be added in both the wet and dry stages of the process
(intra- and extragranularly) so that the wicking and swelling
ability of the disintegrant is best utilized (11,12). Croscarmellose
sodium at concentrations up to 5% w/w may be used as a tablet
disintegrant, although normally 2% w/w is used in tablets
prepared by direct compression and 3% w/w in tablets
prepared by a wet-granulation process. See Table I.

Table I Uses of croscarmellose sodium

Use	Concentration (%)
Disintegrant in capsules	10-25
Disintegrant in tablets	0.5-5.0

SEM 1

Excipient: Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol)
Manufacturer: FMC Biopolymer
Magnification: 100x



SEM 2

Excipient: Croscarmellose sodium (Ac-D-Sol)
Manufacturer: FMC Biopolymer
Magnification: 1000x



149

Crospovidone

1 Nonproprietary Names

BP: Crospovidone
PhEur: Crospovidonum
USP: Crospovidone

2 Synonyms

Crosslinked polyidone, E1202, Kollidon CL, Kollidon CL-M, Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, polyvinylpyrrolidone PVP, 1-vinyl-2-pyrrolidone homopolymer

3 Chemical Name and CAS Registry Number

1-Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer [9003-39-8]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

(C₄H₅NO) >1,000,000

The USP: 23 describes crospovidone as a water-insoluble synthetic crosslinked homopolymer of N-vinyl-2-pyrrolidone. An exact determination of the molecular weight has not been established because of the insolubility of the material.

5 Structural Formula

See Povidone

6 Functional Category

Tablet disintegrant

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Crospovidone is a water-insoluble tablet disintegrant and dissolution agent used at 2–5% concentration in tablets prepared by direct-compression or wet- and dry-granulation methods (1–6). It rapidly exhibits high capillary activity and pronounced hydration capacity with little tendency to form gels. Studies suggest that the particle size of crospovidone strongly influences disintegration of analgesic tablets (7). Larger particles provide a faster disintegration than smaller particles. Crospovidone can also be used as a solubility enhancer. With the technique of co-evaporation, crospovidone can be used to enhance the solubility of poorly soluble drugs. The drug is adsorbed on to crospovidone in the presence of a suitable solvent and the solvent is then evaporated. This technique results in faster dissolution rate.

8 Description

Crospovidone is a white to creamy-white finely divided free-flowing, practically tasteless, odorless or nearly odorless hygroscopic powder.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for crospovidone

Test	PhEur 2005	USP: 23
Identification	+	+
Characteristics	+	–
pH (1% suspension)	–	5.0–8.0
Water	–	≤5.0%
Residue on ignition	≤0.1%	≤0.4%
Water-soluble substances	≤1.0%	≤1.50%
Peroxides	≤400 ppm	–
Heavy metals	≤10 ppm	≤0.001%
Vinylpyrrolidone	–	≤0.1%
Loss on drying	≤5.0%	–
Nitrogen content (anhydrous basis)	11.0–12.8%	+

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity: pH = 5.0–8.0 (1% w/v aqueous slurry)
Density: 1.22 g/cm³
Density (bulk): see Table II
Density (tapped): see Table II

Table II: Density values of commercial grades of crospovidone

Commercial grade	Density (bulk) g/cm ³	Density (tapped) g/cm ³
Kollidon CL	0.3–0.4	0.4–0.5
Kollidon CL-M	0.15–0.25	0.3–0.5
Polyplasdone XL	0.213	0.273
Polyplasdone XL-10	0.323	0.461

Moisture content: maximum moisture sorption is approximately 60%.
Particle size distribution: less than 400 µm for Polyplasdone XL, less than 74 µm for Polyplasdone XL-10. Approximately 50% greater than 50 µm and maximum of 3% greater than 250 µm in size for Kollidon CL. Minimum of 90% of particles are below 15 µm for Kollidon CL-M.
Solubility: practically insoluble in water and most common organic solvents.
Specific surface area: see Table III.

Table III: Specific surface areas for commercial grades of crospovidone

Commercial grade	Surface area (m ² /g)
Kollidon CL	1.0
Kollidon CL-M	3.0–6.0
Polyplasdone XL	0.6–0.8
Polyplasdone XL-10	1.2–1.4

Cellos, Microcrystalline

1 Nonproprietary Names

BP Microcrystalline cellulose
JP Microcrystalline cellulose
PhEur Cellulosum microcristallinum
USPNE Microcrystalline cellulose

2 Synonyms

Avicel PH Cellex cellulose gel Celphers Celus KG crystalline cellulose E460 Emcocel Ethispheres Fibrocel Pharma 1 Tabulose VivaPur

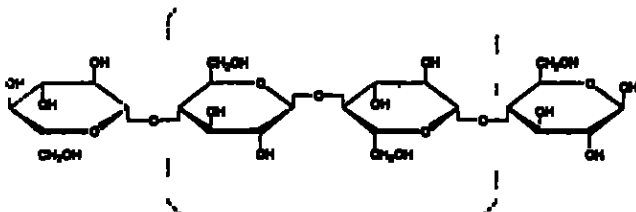
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose 9004-34-6]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$(C_6H_{10}O_5)_n$ $\approx 36,000$
where $n \approx 220$

5 Structural Formula



6 Functional Category

Adsorbent; suspending agent; tablet and capsule diluent; tablet disintegrant

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Microcrystalline cellulose is widely used in pharmaceuticals primarily as a binder/diluent in oral tablet and capsule formulations where it is used in both wet-granulation and direct-compression processes⁽¹⁻⁷⁾ In addition to its use as a binder/diluent, microcrystalline cellulose also has some lubricant⁽⁸⁾ and disintegrant properties that make it useful in tableting

Microcrystalline cellulose is also used in cosmetics and food products see Table I.

8 Description

Microcrystalline cellulose is a purified partially depolymerized cellulose that occurs as a white, odorless, tasteless crystalline powder composed of porous particles. It is commercially available in different particle sizes and moisture grades that have different properties and applications.

Table I Uses of microcrystalline cellulose

Use	Concentration (%)
Adsorbent	20-90
Antiladherent	5-20
Capsule binder/diluent	20-90
Tablet disintegrant	5-15
Tablet binder/diluent	20-90

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II.

Table II Pharmacopeial specifications for microcrystalline cellulose

Test	JP 2001	PhEur 2003 (Suppl 5.1)	USPNE 23
Identification	+	+	+
Character	+	+	-
pH	5.0-7.0	5.0-7.5	5.0-7.5
Bulk density	+	-	+
Loss on drying	$\leq 7.0\%$	$\leq 7.0\%$	$\leq 7.0\%$
Residue on ignition	$\leq 0.05\%$	-	$\leq 0.1\%$
Conductivity	+	+	+
Sulfated ash	-	$\leq 0.1\%$	-
Ether-soluble substances	$\leq 0.05\%$	$\leq 0.05\%$	$\leq 0.05\%$
Water-soluble substances	+	$\leq 0.25\%$	$\leq 0.25\%$
Heavy metals	≤ 10 ppm	≤ 10 ppm	$\leq 0.001\%$
Organic volatile impurities	-	-	+
Microbial limits	+	+	+
Aerobic	-	$\leq 10^3$ /g	≤ 1000 cfu/g
Molds and yeasts	-	$\leq 10^2$ /g	≤ 100 cfu/g
Solubility	-	+	-
Particle size distribution	-	-	+

10 Typical Properties

Angle of repose

49 for Celus KG

34.4 for Emcocel 90M⁽⁹⁾

Density (bulk)

0.337 g/cm³

0.32 g/cm³ for Avicel PH 101⁽¹⁰⁾

0.29 g/cm³ for Emcocel 90M⁽⁹⁾

0.29 g/cm³ for VivaPur 101

Density (tapped)

0.478 g/cm³

0.45 g/cm³ for Avicel PH 101

0.35 g/cm³ for Emcocel 90M⁽⁹⁾

Density (true) 1.512-1.668 g/cm³

Flowability 1.41 g/s for Emcocel 90M⁽⁹⁾

Melting point: chars at 260-270°C.

Moisture content: typically less than 5% w/w. However, different grades may contain varying amounts of water. Microcrystalline cellulose is hygroscopic.⁽¹¹⁾ See Table III.

SEM 1
Excipient: Microcrystalline cellulose
Manufacturer: JRS Pharma LP
Lot No 98662
Magnification: 100x



SEM 2
Excipient: Microcrystalline cellulose
Manufacturer: JRS Pharma LP
Lot No 98662
Magnification: 300x



Particle size distribution: typical mean particle size is 20-200 μm . Different grades may have a different nominal mean particle size: see Table III

SEM 3
Excipient: Microcrystalline cellulose
Manufacturer: FMC Biopolymer
Magnification: 100x



Solubility: slightly soluble in 5% w/v sodium hydroxide solution, practically insoluble in water, dilute acids, and most organic solvents

Specific surface area:

1.06-1.12 m^2/g for Avicel PH 101

1.21-1.30 m^2/g for Avicel PH 102

0.78-1.18 m^2/g for Avicel PH 200

11 Stability and Storage Conditions

Microcrystalline cellulose is a stable though hygroscopic material. The bulk material should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Microcrystalline cellulose is incompatible with strong oxidizing agents.

13 Method of Manufacture

Microcrystalline cellulose is manufactured by controlled hydrolysis with dilute mineral acid solutions of α -cellulose obtained as a pulp from fibrous plant materials. Following hydrolysis, the hydrocellulose is purified by filtration and the aqueous slurry is spray-dried to form dry porous particles of a broad size distribution.

14 Safety

Microcrystalline cellulose is widely used in oral pharmaceutical formulations and food products and is generally regarded as a relatively nontoxic and nonirritant material.

Microcrystalline cellulose is not absorbed systemically following oral administration and thus has little toxic potential. Consumption of large quantities of cellulose may have a laxative effect, although this is unlikely to be a problem when cellulose is used as an excipient in pharmaceutical formulations.

Magnesium Stearate

152

②

1 Nonproprietary Names

BP Magnesium stearate
IP Magnesium stearate
PhEur Magnesium stearate
USPNF Magnesium stearate

2 Synonyms

Δlagner urn octadecanoate; octadecanoic acid magnesium salt;
stearic acid magnesium salt

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Octadecanoic acid magnesium salt [557-04-0]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

$C_{36}H_{70}MgO_4$ 591.34

The USPNF 23 describes magnesium stearate as a compound of magnesium with a mixture of solid organic acids that consists chiefly of variable proportions of magnesium stearate and magnesium palmitate ($C_{32}H_{62}MgO_4$). The PhEur 2005 describes magnesium stearate as a mixture of magnesium salts of different fatty acids consisting mainly of stearic acid and palmitic acid and in minor proportions other fatty acids.

5 Structural Formula

$[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

6 Functional Category

Tablet and capsule lubricant

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Magnesium stearate is widely used in cosmetics, foods, and pharmaceutical formulations. It is primarily used as a lubricant in capsule and tablet manufacture at concentrations between 0.25% and 1.0% w/w. It is also used in barrier creams. See also Section 18.

8 Description

Magnesium stearate is a very fine, light white, precipitated or milled, impalpable powder of low bulk density having a faint odor of stearic acid and a characteristic taste. The powder is greasy to the touch and readily adheres to the skin.

9 Pharmacopelial Specifications

See Table I.

Table I Pharmacopelial specifications for magnesium stearate

Test	JP 2001	PhEur 2005	USPNF 23
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Microbial limits	+	+	+
Aerobic microbes	$\leq 1000/g$	$\leq 10^3/g$	$\leq 10^3/g$
Fungi and yeasts	$\leq 500/g$	—	$\leq 500/g$
Acidity or alkalinity	+	+	+
Acid value of the fatty acid	—	195–210	—
Freezing point	—	$\geq 53^\circ C$	—
Nickel	—	≤ 5 ppm	—
Cadmium	—	≤ 3 ppm	—
Specific surface area	—	—	+
Loss on drying	$\leq 6.0\%$	$\leq 6.0\%$	$\leq 6.0\%$
Chloride	$\leq 0.1\%$	$\leq 0.1\%$	$\leq 0.1\%$
Sulfate	$\leq 1.0\%$	$\leq 0.5\%$	$\leq 1.0\%$
Lead	—	≤ 10 ppm	$\leq 0.001\%$
Heavy metals	≤ 20 ppm	—	—
Relative stearic/palmitic content	+	+	+
Organic volatile impurities	—	—	+
Assay (dried as Mg)	4.0–5.0%	4.0–5.0%	4.0–5.0%

10 Typical Properties

Crystalline forms: high purity magnesium stearate has been isolated as a trihydrate, a dihydrate, and an anhydrate.

Density (bulk) 0.159 g/cm³

Density (tapped) 0.286 g/cm³

Density (true) 1.092 g/cm³

Flash point: 250°C

Flowability: poorly flowing, cohesive powder.

Melting range:

117–150°C (commercial samples)

126–130°C (high purity magnesium stearate)

Solubility: practically insoluble in ethanol, ethanol (95%), ether, and water; slightly soluble in warm benzene and warm ethanol (95%).

Specific surface area: 1.6–14.8 m²/g

11 Stability and Storage Conditions

Magnesium stearate is stable and should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Incompatible with strong acids, alkalis, and iron salts. Avoid mixing with strong oxidizing materials. Magnesium stearate cannot be used in products containing aspirin, some vitamins, and most alkaloidal salts.

2020
Bogotá D C

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N° 11078

ASUNTO	Radicación PCT N°	06-1295
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	007

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le comunica que la oposición presentada por la doctora María del Pilar Galindo León en su calidad de representante legal del Grupo Internacional Farmacéutico Grufarma S.A reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 29 SET 2006

202021