



No. 07-059099- -00002-0000

Fecha: 2009-03-30 14:06:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 67

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

OPPOSICIÓN A:

- | | | | |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-------------------------|
| ☒ | Patente de Invención. | ☐ | Marca Colectiva. |
| ☐ | Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ | Marca de Certificación. |
| ☐ | Diseño Industrial. | ☐ | Lema Comercial. |
| ☐ | Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | | |
| ☐ | Marcas de Productos o Servicios. | | |

Numero del expediente: 07-59099

Solicitante: **LABORATORIOS BAGO S.A.**

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Título de la nueva creación o denominación del signo: PROCEDIMIENTO PARA
PREPARAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS EN COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA
Y LAS COMPOSICIONES ASÍ OBTENIDAS

Gaceta: 500

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: GYNOPHARM S.A	IDENTIFICACION
	Direccion: CALLE 80 No. 78B -201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitucion: BARRANQUILLA	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>802.006.279-4</u>
REPRESENTANTE O APODERADO	Telefono: (571) 3719900 Fax: (571) 3730818 E-mail: negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>51'975.664-83823</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: _____ No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Sieno oppositor:

Justificación: La presente solicitud no cumple con los requisitos patentabilidad

dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

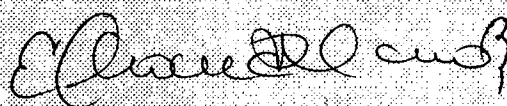
⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ ✓

FIRMA: _____



C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07 059.099 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS EN
COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA Y
LAS COMPOSICIONES ASÍ OBTENIDAS"
Solicitante : LABORATORIOS BAGO S.A.
Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la ~~Gaceta~~ de la Propiedad Industrial
N° 599 del 31 de Diciembre de 2008

Yo, *ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada
como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo
Superior de la Judicatura, en mi condición de agente oficioso de la sociedad
GYNOPHARM S.A. conformada bajo las leyes de la República de Colombia y
domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que
estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento
oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS EN COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA

Y LAS COMPOSICIONES ASÍ OBTENIDAS", cuyo titular es **LABORATORIOS BAGO S.A.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR ✓

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular Alprazolam. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 12 de junio de 2007; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 599 del 31 de Diciembre de 2008.

2.2. La solicitud colombiana 07 059.099 objeto de la presente oposición, se refiere a un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas en comprimidos de desintegración rápida sustancialmente exentos de cristales del principio farmacológicamente activo provenientes de la modificación de la estructura

cristalina del agente durante las operaciones de fabricación de los mismos y las composiciones farmacéuticas obtenidas donde el procedimiento caracterizado porque comprende: Formar una solución del agente biológicamente activo en un disolvente farmacológicamente aceptable, junto con el agente inhibidor de la cristalización formado por una mezcla del aglutinante y 20 a 60 % ponderal de la cantidad total del lubricante; impregnar con la solución así obtenida una mezcla de los componentes de carga y excipientes de la composición hasta formar una masa granulada consistente; moler la masa granulada obtenida anteriormente, previamente secada, hasta obtener una masa molida de granulometría uniforme; adicionar a la masa seca y molida así obtenida, el resto hasta 100% del componente lubricante y demás componentes y opcionalmente aditivos saborizantes; mezclar y comprimir la masa saborizada; donde el disolvente se selecciona entre agua, etanol, cloruro de metileno, una mezcla de etanol-cloruro de metileno y etanol-agua; donde el componente aglutinante se selecciona entre carboximetilcelulosa, polietilenglicol, gelatina, almidón, povidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y derivados de celulosa; donde el saborizante se selecciona entre esencia en polvo, aspartame o debitter y el componente lubricante es ácido esteárico, estearato de magnesio y esteril fumarato de sodio; y porque las composiciones preparadas comprenden además diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, xilitol, manitol y sorbitol; donde los comprimidos obtenidos poseen un tiempo de disgregación inferior a 1 minuto, preferentemente inferior a 0,5 minuto en vía oral.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la

fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: MXPA01004963 publicada el 20 de agosto de 2003.

2.4. Particularmente en el capítulo reivindicatorio del documento D1, se revela un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas en comprimidos de desintegración rápida sustancialmente exentos de cristales del principio farmacológicamente activo provenientes de la modificación de la estructura cristalina del agente durante las operaciones de fabricación de los mismos y las composiciones farmacéuticas obtenidas donde el procedimiento caracterizado porque comprende: Formar una masa granulada a partir de un agente farmacológicamente activo en solución en un medio solvente farmacológicamente aceptable con el aglutinante, 20 a 60 % ponderal de la cantidad necesaria y suficiente del lubricante e impregnar una mezcla previa de los componentes de carga y excipientes de la composición hasta formar un granulado consistente; moler la masa granulada obtenida anteriormente, previamente secada y recuperar una masa molida de granulometría uniforme; adicionar a la masa seca y molida el resto hasta 100% del componente lubricante y otros componentes y dado el caso, aditivos saborizantes; mezclar y comprimir la masa saborizada. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo expuesto es exactamente igual a lo revelado en el estado de la técnica desde el año 2003, cuatro años antes de la radicación en Colombia.

2.5. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07 059.099 no puede pretender un monopolio por patente toda vez

que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARECE DE NOVEDAD**: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, 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.”*. A la fecha de prioridad, 12 de junio de 2007 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, el mismo procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas en comprimidos de desintegración rápida sustancialmente exentos de cristales del principio farmacológicamente activo provenientes de la modificación de la estructura cristalina del agente durante las operaciones de fabricación de los mismos y las composiciones farmacéuticas obtenidas, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, 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.”*. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS EN COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA Y LAS COMPOSICIONES ASÍ OBTENIDAS”**, cuyo titular es **LABORATORIOS BAGO S.A.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 599 del 31 de diciembre de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: MXPA01004963 publicada el 20 de agosto de 2003.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.

4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.

4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente. ✕
2. Documento que acredita al representante legal de GYNOPHARM S.A. ✕
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa. ↙
4. Copias de los documentos: ↙

- D1: MXPA01004963 publicada el 20 de agosto de 2003.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

73 41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CABA : 09 - 24,453
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-059099- -00002-0000

Fecha: 2009-03-30 14:06:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 67

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
GYNOFARM S.R.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	398134	17/02/2009	1,722,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	287,000.00
		TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RECIBIBLE : _____

RECIBO DE CABA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO 1



(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: 20/08/2003 (51) Int. Cl. 7: **A61K 09/20**
(22) Fecha de presentación: 17/05/2001
(21) Número de solicitud: PA01004963

(30) Prioridad(es): 19/05/2000 AR P000102442

(71) Solicitante:
LABORATORIOS BAGO S.A.*
Bernardo de Irigoyen 248 Buenos Aires AR

(72) Inventor(es):
MARIO ATILIO LOS.*
Bernardo de Irigoyen 248 Buenos Aires AR

(74) Representante:
FRANCISCO GARCIA GALLEGOS.*
Varsovia No.44-2º Piso Distrito Federal 06600 MX

(54) Título: **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACEUTICAS EN COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACION RAPIDA SUSTANCIALMENTE EXENTOS DE CRISTALES DEL PRINCIPIO FARMACOLOGICAMENTE ACTIVO PROVENIENTES DE LA MODIFICACION DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DEL AGENTE DURANTE LAS OPERACIONES DE FABRICACION DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS OBTENIDAS.**

(54) Title: **PROCESS FOR THE PREPARATION OF PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN THE FORM OF RAPIDLY DESINTEGRATING TABLETS, WHICH ARE SUBSTANTIALLY FREE OF THE PHARMACOLOGICALLY ACTIVE PRINCIPLE FROM THE AGENT CRYSTALLINE STRUCTURE MODIFICATION DURING THE MANUFACTURING PRECEDURE THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREFROM.**

(57) Resumen

Procedimiento para preparar composiciones farmaceuticas en comprimidos de desintegración rápida sustancialmente exentos de cristales del principio farmacológicamente activo provenientes de la modificación de la estructura cristalina del agente durante las operaciones de fabricación de los mismos y las composiciones farmaceuticas obtenidas.

(57) Abstract

A process for the preparation of pharmaceutical compositions in the form of rapidly desintegrating tablets, which are substantially free of the pharmacologically active principle from the agent crystalline structure modification during the manufacturing procedure thereof and pharmaceutical compositions therefrom.

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS EN
COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA SUSTANCIALMENTE
EXENTOS DE CRISTALES DEL PRINCIPIO FARMACOLÓGICAMENTE
ACTIVO PROVENIENTES DE LA MODIFICACIÓN DE LA ESTRUCTURA
5 CRISTALINA DEL AGENTE DURANTE LAS OPERACIONES DE
FABRICACIÓN DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS OBTENIDAS.

La presente invención está relacionada con
10 comprimidos preferentemente, pero no en forma excluyente,
de uso sublingual o bucal, pero ofrece una notable
alternativa práctica para la administración oral de los
principios activos que contienen. En función de su pequeño
tamaño, su notable velocidad de desintegración y la
15 reducida permanencia del comprimido entero o fragmentos
del mismo en la cavidad bucal o el espacio sublingual,
dichos comprimidos presentan ventajas significativas
frente a los comprimidos convencionales formulados con los
mismos principios activos. Por cuanto, contribuyen al
20 cumplimiento efectivo por el paciente de su tratamiento
terapéutico.

Además, a diferencia de comprimidos orales
convencionales que contienen los mismos principios
activos, las composiciones farmacéuticas obtenidas por el
25 Procedimiento de la presente invención, no requieren líqui

dos, v. gr. agua, para su administración, lo cual le permite al paciente utilizar el producto en cualquier momento y lugar.

Los elementos necesarios para elaborar los comprimidos de rápida desintegración contienen: diluyentes, aglutinantes, lubricantes y solventes para granulación.

Como diluyentes pueden utilizarse celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, sorbitol, manitol y xilitol.

Los aglutinantes más comunes son goma acacia, gelatina, sucrosa, povidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, pasta de almidón; los solventes utilizados son agua, etanol y cloruro de metileno y los desintegrantes incluyen almidón, almidones modificados, ácido algínico, celulosa microcristalina, silicatos coloidales mientras que los lubricantes incluyen estearatos metálicos, ácido estearico, ésteres del ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y talco.

Siendo los componentes preferidos para la composición farmacéutica que se describe en los ejemplos, entre otros: lactosa, povidona, carboximetilcelulosa reticulada, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, celulosa microcristalina, edulcorantes y sustancias para -

enmascarar el sabor.

La característica principal de las nuevas composiciones farmacéuticas reveladas y preparadas conforme a la presente invención es la presencia del principio activo distribuido en toda la masa en forma no cristalina.

Se ha encontrado experimentalmente y así se describe en el procedimiento de elaboración de la presente invención que:

10 Cuando el principio activo de la composición farmacéutica se disuelve en un solvente o mezcla adecuada de solventes junto con el aglutinante y una fracción del 20 al 60 % del lubricante y con la solución que se obtiene, se impregnan todos los elementos de la
15 composición, se elimina el solvente y se comprime, se obtienen comprimidos con características ventajosas. Así, por ejemplo, se favorece la dispersión homogénea del principio activo sobre la superficie de todos los elementos de la composición farmacéutica y, por la
20 presencia del aglutinante y lubricante en el solvente actuando como inhibidores de cristalización, se asegura la no-recuperación en su totalidad de la forma cristalina original del principio activo en el comprimido elaborado. Ambas características (homogeneidad de distribución y
25 estado no cristalino) mejoran notablemente la solubilidad

79 16
y biodisponibilidad del principio activo de la composición.

La secuencia mencionada es conveniente y novedosa, por cuanto permite que el principio activo a posteriori de su disolución en el solvente elegido no recupere la forma cristalina original. El estado amorfo es para la mayoría de los principios activos la forma física más conveniente para favorecer su disolución y posterior absorción.

10 Las sustancias sólidas cristalinas tienen estructuras definidas según sistemas cristalográficos establecidos que conservan como indica Aiache J.M. et al ("Biofarmacia" - Ed. El Manual Moderno, México, 1983) aún después de la trituración fina, puesto que la organización
15 de las moléculas en la red permanece intacta. Por otra parte, las sustancias al estado amorfo no poseen estructura definida, presentan irregularidades en las tres dimensiones, son termodinámicamente menos estables y otorgan al principio activo su máxima solubilidad.

20 Algunos ejemplos confirman lo anterior. Mullins y Macek (J. D. Mullins, T. J. Macek - J. Pharm. Sci., 49, 425 (1960) describen que la novobiocina amorfa es 10 veces más soluble que la cristalina y se absorbe oralmente. Mientras que la forma cristalina no es biodisponible por
25 dicha vía de administración.

Higuchi y colaboradores (W. I. Higuchi, P. K. Lau, T. Higuchi, J. W. Schell - J. Pharm. Sci. 52, 150 (1963) destacan que la solubilidad de la metilprednisolona amorfa es 20 veces mayor que la solubilidad de la misma sustancia al estado cristalino.

En 1972 Monkhouse et al (Monkhouse Donald C. y Lach John L. - J. Pharm. Sci. 1431 - Vol. 61 N° 9 - 1972) describen un procedimiento para incrementar la disolución de drogas poco solubles aumentando la superficie de contacto del principio activo con el medio. Para ello, mezclan y agitan durante cierto tiempo la droga con un material inerte (dióxido de silicio) en presencia de un solvente, eliminan el solvente y pulverizan la mezcla. Este procedimiento demostró que es posible aumentar la disolución de las sustancias en forma notable.

Sin embargo, este procedimiento tiene como inconveniente que no existe una relación directa entre cantidad de inerte utilizado y principio activo liberado, pero previamente depositado sobre su superficie. Además utiliza un soporte inerte no siempre conveniente para una composición farmacéutica dada.

Descripción abreviada de la invención.

La presente invención esta basada en el descubri

81 18

miento de que es posible, cuando se trata de la
fabricación de comprimidos medicinales, impedir (o
retrasar) la cristalización del componente bioactivo (y
obtener comprimidos de desintegración y dispensación más
5 rápida de dicho componente) cuando en una operación de
granulación preliminar de dicho componente en estado
disuelto en combinación con una fracción del lubricante y
del componente aglutinante y el material granulado
obtenido, previamente desintegrado, en mezcla con los
10 componentes y la fracción restante del lubricante, se
procesa en una segunda operación de granulación.

Es por consiguiente el objetivo principal de
esta invención un:

Procedimiento para preparar composiciones
15 farmacéuticas en comprimidos, de desintegración rápida y
sustancialmente exentos de cristales del agente
farmacológicamente activo provenientes de la modificación
de la estructura cristalina en dicho agente durante las
operaciones de fabricación, particularmente comprimidos
20 bucales y sublinguales, caracterizado porque comprende:

Formar una masa granulada a partir del agente
farmacológicamente activo en solución en un medio solvente
farmacéuticamente aceptable con el aglutinante, 20 a 60 %
ponderal de la ^u cantidad necesaria y suficiente del
25 lubricante e impregnar una mezcla previa de componentes de

la composición hasta formar un granulado consistente;
moler la masa granulada de la operación anterior,
previamente secada y recuperar una masa molida de
granulometría uniforme; adicionar a la masa seca y molida
5 obtenida el resto a cien del componente lubricante y otros
componentes y, dado el caso, aditivos saborizantes,
mezclar y comprimir dicha masa saborizada.

Es otro objeto de la invención, las
composiciones farmacéuticas en comprimidos de
10 desintegración rápida, caracterizadas porque están
sustancialmente exentas de cristales, por transformación
del agente activo durante la fabricación de dichas
composiciones.

El procedimiento de la presente invención
15 permite preparar y disponer de composiciones farmacéuticas
distinguibles entre otras, por las siguientes
características:

1- Tiene como soporte de los principios activos
los mismos excipientes de la composición farmacéutica,
20 dado que la disolución previa del agente activo en un
solvente y la posterior impregnación de todos los
excipientes de la forma farmacéutica aseguran la
distribución homogénea del principio activo en toda la
masa precursora de los comprimidos.

25 2- La incorporación de inhibidores de cristali-

20
83

zación en el medio solvente, asegura que el agente activo no recupere la estructura y forma cristalina original sobre la superficie de los elementos granulares que integran la masa de cada comprimido.

5 Los solventes que se utilizan pueden ser inorgánicos como agua, u orgánicos como cloruro de metileno o etanol. Estos últimos de fácil eliminación, pero siendo etanol el solvente preferido por cuanto a posteriori de su eliminación no existe la posibilidad de
10 presencia de contaminante alguno.

También es posible usar combinaciones de etanol y agua, o etanol y cloruro de metileno, según la naturaleza del principio activo a disolver.

Como aglutinantes pueden ser utilizados: ácido
15 algínico, metil celulosa, gelatina, goma acacia, engrudo de almidón, celulosa microcristalina y povidona. Povidona es el aglutinante de elección para la presente invención.

Como lubricantes pueden ser utilizados: ácido
esteárico, estereato de magnesio o estearil fumarato de
20 sodio, y como diluyentes pueden utilizarse lactosa, celulosa microcristalina, xilitol, manitol o sorbitol.

Descripción de las figuras.

Las figuras 1 a 5, incluidas a título ilustrativo,
25 revelan y confirman los cambios en la estructura

21
84

cristalina de uno de los agentes activos - Alprazolam -
utilizado en la preparación de las composiciones
farmacéuticas conforme a la presente invención.

Las figuras 1 y 2 corresponden a los gráficos
5 resultantes del Análisis térmico diferencial (DSC -
Differential Scanning Calorimetry) de alprazolam (Figura
1) y de alprazolam tratado con el lubricante y el
aglutinante de la formulación utilizada en los ejemplos 1
y 2; las diferencias entre uno y otro gráfico confirman el
10 desorden y la pérdida parcial de la estructura cristalina
de alprazolam (Figura 2). Por otra parte, de la
comparación de meras mezclas físicas de los mismos
componentes (Alprazolam, Povidona y ácido esteárico
(Figura 3) en la misma relación ponderal que la utilizada
15 para obtener el gráfico de la figura 2, es posible
distinguir un efecto perturbador mayor en la estructura
cristalina (de alprazolam) procesado conforme a la
presente invención, dado que el pico endotérmico de
alprazolam se presenta desplazado de $229,54^{\circ}\text{C}$ a $208,61^{\circ}\text{C}$,
20 C , en tanto que para dicha nueva mezcla física es
observable una transición a $213,03^{\circ}\text{C}$.

Un estudio comparativo de muestras similares a
las utilizadas para obtener los gráficos de las figuras 2
y 3, en:

- 5 i) Experiencias de difracción con rayos X, ha revelado en espectro con señales de difracción amplias y máximos difusos (figura 5) con respecto al Alprazolam (figura 4), representativo de un ordenamiento cristalino inferior.
- 10 ii) Las experiencias de difracción con rayos X similares con muestras de alprazolam y las mezclas físicas de Alprazolam (vide supra), también han demostrado mayores perturbaciones a nivel cristalino con respecto a los productos provenientes del simple mezclado de los mismos componentes (figuras 6 y 5, respectivamente)

La figura 7 comprende a un gráfico representativo del nivel plasmático (ng/mL $\pm$ DE) de alprazolam de una dosis única (de 0,5 mg (vía sublingual) preparada conforme a la presente invención.

Aunque el texto precedente y el texto que sigue se hace referencia a un agente o al agente activo debe entenderse que el principio de inhibición de la cristalización del agente activo ya mencionada como fundamento de la presente invención, no impone limitación alguna en cuanto concierne la preparación de composiciones binarias, es decir composiciones con dos o más agentes o componentes activos cristalizables, o no cristalizables in

distintamente.

Descripción detallada de la invención

5 I. Los comprimidos que se obtienen de acuerdo a la presente invención son de muy pequeño tamaño. Tienen un peso aproximado de 75 mg y preferentemente entre 30 y 40 mg.

Tienen la menor cantidad posible de excipientes
10 no activos. Dicha cantidad es la menor posible pero suficiente y necesaria para asegurar una adecuada y estable composición farmacéutica. Así, lo confirman las determinaciones fisicoquímicas que se han realizado y se mencionan en los ejemplos de la presente invención.

15 La disminución significativa del contenido de excipientes permite a partir de la desintegración del comprimido la mayor interacción entre el principio que contienen y la mucosa sublingual o bucal favoreciendo la absorción del principio activo.

20 El peso final de los comprimidos objeto de la presente invención es prácticamente 2 a 6 veces inferior al peso de otros comprimidos convencionales que tienen igual principio activo.

II. Los comprimidos tienen un corto período de
25 desintegración. Inferior a 1 minuto y preferentemente en-

tre 8 a 15 segundos.

Es conocido que la desintegración es una característica de significativa importancia para los comprimidos destinadas a la administración oral y aún de mayor importancia para los comprimidos bucales y sublinguales. Particularmente, para estos últimos por cuanto los principios activos se absorben preferentemente en la cavidad bucal a través de las mucosas bucal y sublingual.

Es conocido también que cuanto mayor sea la velocidad de disgregación más rápida será la disponibilidad del fármaco en el medio para ser absorbido.

Para fármacos de amplia aplicación en terapéutica humana distintas farmacopeas especifican un tiempo máximo para la desintegración de los comprimidos con el objeto de asegurar su eficacia. Así, por ejemplo, la USP XXIII exige para comprimidos sublinguales de dinitrato de isosorbide o de nitroglicerina un tiempo máximo de disgregación no mayor a 2¹/₂ minutos y para tartrato de ergotamina no superior a 5 minutos. También menciona otros con mayor tiempo de desintegración.

Los antecedentes destacan la importancia práctica del tiempo de disgregación directamente asociada a la actividad terapéutica y eficacia de cada producto.

Notablemente, se observa que todos ellos tienen

mayor tiempo de disgregación que los tiempos de disgregación que se obtienen con las composiciones farmacéuticas objeto de la presente invención.

Los comprimidos bucales y sublinguales objeto de la presente invención se destacan como se mencionó por su tiempo de disgregación notablemente corto. Así, por ejemplo, la disponibilidad total del fármaco para ser absorbido a través de las mucosas se produce en menos de 1 minuto y preferiblemente entre 8 y 15 segundos a posteriori de ser ubicado en la boca, variando el tiempo de disgregación en la boca en cada caso, pero dentro de los límites mencionados, según la naturaleza de la sustancia activa que contienen.

III. La disponibilidad total del principio activo libre en la cavidad bucal en un período de tiempo notablemente corto asegura que la absorción del fármaco transcurra preferentemente a través de la mucosa sublingual y bucal. Tal absorción está favorecida también por la indicación al paciente de ubicar el comprimido debajo de la lengua. Además, en menos de 15 segundos prácticamente no existe comprimido entero en la cavidad bucal.

Ambos hechos aseguran para la composición original que se describe la máxima posibilidad de absorción a través de la mucosa sublingual y bucal.

89 26

La característica de absorción tiene ventaja sobre otros comprimidos de uso oral con igual principio activo, por cuanto exime al paciente del cumplimiento de condiciones recomendadas de ayuno previo o posterior a la administración del producto para asegurar la^a eficacia del mismo, además del inconveniente práctico de conservar al comprimido en la cavidad bucal durante un período prolongado de tiempo (10 a 15 minutos) hasta su desintegración total, tal cual se describe en trabajos de la literatura científica.

La composición farmacéutica objeto de la presente invención es aplicable a drogas de absorción bucal y sublingual compatibles con los excipientes de la composición desarrollada y la tecnología para su manufactura que se describe. Está particularmente indicada para drogas activas aún en muy pequeñas dosis.

Los principios farmacológicamente activos que ilustran la presente invención, sin ser limitantes, pertenecen a la familia de las benzodiazepinas y entre ellos son de elección: Alprazolam, clonazepam y bromazepam.

Las benzodiazepinas constituyen un grupo heterogéneo de sustancias químicas cuyo núcleo básico 5 aril 1-4 benzodiazepínico es común a todas ellas.

Las diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas determinan distintas aplicaciones terapéuticas de acuerdo a la intensidad de la actividad sedante, hipnótica, relajante muscular, ansiolítica o anticonvulsionante, que cada una de ellas posee.

Alprazolam es frecuentemente prescrito como agente ansiolítico, pero también ha sido objeto de investigación su aplicación en ataques de pánico. Numerosos trabajos científicos hacen referencia a este aspecto. Entre ellos:

- Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr. - Arch. Gen. Psychiatry 45: 413-422, 1998.
- Spiegel DA - Psychopharmacol Bull. 1998, 34 (2): 191.
- 15 • Noyes R., Burrows GD, Reich JH, Judd FK, Garvey MJ et al - J. Clin. Psychiatry 1996, 57 (8): 349.
- Gleman James H. - Treatment of Panic Disorder With Alprazolam - US Patent 4.508.726 (1985).

20 En esta patología particular, por los trastornos que produce sobre el paciente (desasosiego, sensación de muerte inminente, desorientación), es importante una acción terapéutica lo más rápida posible en el momento y lugar en que se produzca la crisis.

25 Estudios realizados por distintos autores demostraron

que la administración sublingual podría ser una vía de administración alternativa y efectiva para algunas benzodiazepinas. Así, por ejemplo, se evaluó tal posibilidad con lorazepam (GaleGD, Gallon S., Porter WR.

- 5 Sublingual Lorazepam: a better premedication? - Br. J. Anaeth. 1983; 55: 761-5); (Greenblatt DJ, Divoll M., Harmatz JS, et al. Pharmacokinetic comparisons of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular and oral lorazepam. J. Pharm. Sci. 1982; 71: 248-52);
- 10 triazolam (Scavone JM, Greenblatt DJ, Friedman H., et al. Enhanced bioavailability of triazolam following sublingual versus oral administration. J. Clin. Pharmacol. 1986; 26: 208-10) y flunitrazepam (Huttel MS, Bang U. Sublingual flunitrazepam for premedication. Acta Anaeth. Scand. 1985;
- 15 29: 209-11).

En 1987 Joseph Scavone, David Greenblatt y Richard Shader (J. Clin. Psychopharmacology - Vol. 7 N° 5, Oct. 1987) demostraron en voluntarios sanos tratados con comprimidos disponibles comercialmente para administración

20 oral que es posible con los mismos comprimidos la absorción sublingual de Alprazolam. Tales comprimidos disponibles comercialmente, solamente para uso oral, mantenidos durante 15 minutos debajo de la lengua en voluntarios con un ayuno previo de 8 horas y ayuno

25 posterior a la administración del fármaco de 3 horas

demostraron que la absorción sublingual fue tan rápida como la absorción oral en ayuno y sin diferencia estadísticamente significativa.

El pico plasmático después de la administración sublingual fue mayor que el observado a posteriori de la administración oral (17.3 versus 14.9 ng/ml). El tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima fue de 1.17 horas para la vía sublingual y 1.73 horas para la vía normal o digestiva.

En 1992 los mismos autores (J.M. Scavone, D.J. Greenblatt, J.E. Goddard, H. Friedman, J.S. Harmatz y R.I. Shader - Eur.J. Clin. Pharmacol. (1992) 42: 439-443) estudiaron el efecto de la alimentación sobre la absorción oral y sublingual de alprazolam. Confirmaron que la absorción sublingual post-prandial manteniendo el comprimido de 1 mg de alprazolam durante 15 minutos debajo de la lengua fue inferior a la absorción obtenida por los mismos autores con anterioridad en pacientes en ayuno. Observaron que el pico de la concentración plasmática para la administración post-prandial se alcanza para la vía sublingual a posteriori que para la vía oral (2.8 vs 1.8 horas, $P < 0.01$). Confirmaron que transcurridos 15 minutos no se detectaba ningún residuo debajo de la lengua proveniente de los comprimidos.

Los resultados obtenidos por los investigadores

26
93

a través de los trabajos mencionados indican que la vía sublingual es efectivamente una alternativa que merece ser explorada. Sin embargo, dichos trabajos confirman también que no es de aplicación práctica en el campo terapéutico el uso de un comprimido oral que necesariamente debe ser
5 mantenido durante 15 minutos debajo de la lengua para hacer posible la absorción de su principio activo. Tampoco, si dicho comprimido exige para la absorción de la benzodiazepina que contiene condiciones de ayuno previo y
10 posterior prolongadas a la administración del producto. En particular, cuando la prescripción de la benzodiazepina, por ejemplo alprazolam, se destina al tratamiento de ataque de pánico.

Como sugieren Suck Won Kim et al (Annals of
15 Clinical Psychiatry - Vol. 4 N° 2, Junio 1992) el paciente será beneficiado si existe una rápida acción del producto que permita neutralizar en el menor tiempo posible los síntomas que preceden frecuentemente al ataque de pánico (prodromal symptoms) e inclusive el ataque de pánico
20 mismo.

Igual criterio de beneficio es aplicable a las otras indicaciones terapéuticas de las benzodiazepinas cuando la composición farmacéutica asegure rapidez de liberación y acción del fármaco que contiene.

25 Los estudios realizados en voluntarios sanos y

en pacientes utilizando la composición farmacéutica objeto de la presente invención conteniendo 0.5 mg de alprazolam por comprimido y cuya forma de aplicación se describe a continuación, confirmaron que:

5

a) En menos de 30 segundos no se perciben restos del comprimido en la boca, lo cual significa que todo el principio activo de la composición farmacéutica está disponible para ser absorbido a través de la mucosa bucal.

10

b) Se detecta nivel de la benzodiazepina en plasma a los 15 minutos de la administración de la forma farmacéutica.

15

c) El pico máximo de absorción se obtiene a los 45 minutos de ser administrada la composición farmacéutica.

d) Los resultados clínicos fueron satisfactorios.

I-Estudio de niveles plasmáticos:

20

El objetivo del estudio fue determinar -en 12 voluntarios sanos- los niveles plasmáticos de alprazolam alcanzados luego de la administración de una dosis única de 0,5 mg de alprazolam de la composición farmacéutica objeto de la presente invención y cuya elaboración se des-

25

cribe en los ejemplos correspondientes.

El estudio se realizó en 12 voluntarios sanos, con edades entre 21 y 50 años, que tenían antecedentes de haber recibido en alguna oportunidad una dosis de
5 benzodiazepina, sin presentar efectos adversos, y que tuvieron un examen psicofísico normal, así como un control bioquímico sin anormalidades (hemograma, glucemia, creatininemia, uremia, proteínograma, bilirrubinemia, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, colesterol, orina completa, VDRL;
10 HBS Ag, HIV)

A los voluntarios sanos, después de haber dado el correspondiente consentimiento firmado, se les administró por vía sublingual un comprimido de 0,5 mg de alprazolam, especialmente diseñado para una disgregación
15 rápida y saborizado adecuadamente.

A cada voluntario se le realizó una extracción de 20 ml de sangre a los siguientes tiempos: 0; 5; 15; 30; 45; 120; 180 y 240 minutos.

El tiempo cero correspondió al momento previo a
20 la administración del comprimido sublingual.

Luego de separar el plasma por centrifugación, se lo colocó a -20°C hasta el momento de su análisis, el que se realizó mediante cromatografía líquida de alta presión (Cromatógrafo Hewlett Packard HP 1100).

25 Los resultados obtenidos se detallan en la Figura 7 y

Tabla VI.

Como se puede observar en la figura 7, después de la administración sublingual se detectan niveles plasmáticos a los 15 minutos, obteniéndose el pico máximo a los 45 minutos (10.73 ng/ml).

Los voluntarios sanos destacaron que en menos de 30 segundos no se encontraba comprimido entero en su boca.

Se compararon estos valores con los publicados sobre picos plasmáticos máximos de alprazolam. Así, por ej.:

a) Después de la administración de comprimidos orales conteniendo 1 mg de alprazolam, Garzone P.D. et al. obtuvieron niveles entre 14.4 y 19 ng/ml entre 1.17 y 1.73 horas posterior a la administración (GARZONE P.D. y KROBOTH P.D. - Pharmacokinetics of the Newer Benzodiazepines - CLIN. PHARMACOKIN.; 1989; 16; 337-364).

20

b) También se comparó con los obtenidos después de la administración postprandial de 1 mg de alprazolam por vía sublingual, pero con una formulación farmacéutica convencional para uso oral. En este caso, el pico plasmático fue de 11.3 ng/ml a las 2.8 horas de la

25

administración (SCAVONE J.M y cols. - The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Sublingual and Oral Alprazolam in the Postprandial State - EUR. J. CLIN. PHARMACOL.; 1992; 42; 439-443).

5

- c) También *a posteriori* de la administración en ayunas de 1 mg de alprazolam por vía sublingual para una composición farmacéutica estándar destinada a la vía oral. En este caso, el pico plasmático fue de 17.3 ng/ml a las 1.17 horas (SCAVONE J.M. y cols. - Alprazolam Kinetics Following Sublingual and Oral Administration-J. CLIN. PSYCHOPHARMACOL.; 1987; 7; 332-334).

La ⁺comparación surge que la novedosa composición farmacéutica de alprazolam descrita en la presente invención permite:

- a) Que el fármaco se encuentre en plasma antes de los 15 minutos posteriores a la administración.
- 20 b) Que el pico plasmático (obtenido a los 45 minutos) sea anticipado en comparación a los obtenidos por vía oral o sublingual para las composiciones farmacéuticas orales indicadas en la literatura mencionada anteriormente.
- 25 c) Que de acuerdo a los resultados clínicos los niveles

plasmáticos obtenidos con la nueva composición farmacéutica son terapéuticamente efectivos.

d) Que dichos niveles plasmáticos son prácticamente equivalentes a los descritos en los trabajos mencionados, por cuanto la nueva composición farmacéutica tiene solamente 0,5 mg de alprazolam y los niveles mencionados en literatura se refieren específicamente a comprimidos orales u orales pero administrados por vía sublingual cuyo contenido es de 1 mg de alprazolam.

Los resultados del estudio de niveles plasmáticos confirman las ventajas y diferencias significativas entre la novedosa composición farmacéutica descrita (cuya concentración es de solamente 0,5 mg de alprazolam por comprimido) y la publicada para comprimidos cuyo contenido unitario es de 1 mg.

II. Estudio del efecto terapéutico:

El uso clínico en un grupo de pacientes de los comprimidos de alprazolam administrados en forma sublingual ha permitido confirmar que:

a) En período breve de tiempo desaparecen los negativos que son los que desencadenan los síntomas y signos clásicos del ataque de pánico.

- b) En un lapso también breve se minimizan o desaparecen los síntomas habituales de los ataques de pánico, tales como: taquicardia, elevación de la presión arterial, palpitaciones, dificultad para respirar, sudoración excesiva, sequedad de mucosas.
- c) En alrededor de 15 minutos, los pacientes han superado prácticamente todo el cuadro de crisis o ataque de pánico, pudiendo reiniciar las tareas que estaban desarrollando.

10

La supresión del cuadro de crisis o ataque de pánico y los síntomas asociados en un período tan corto de tiempo (aproximadamente 15 minutos) confirman la velocidad significativamente alta con que se obtienen niveles terapéuticos útiles del principio activo con la composición farmacéutica objeto de la presente invención. Dicho resultado terapéutico es compatible con la presencia de niveles plasmáticos de alprazolam detectados a partir de los 5 minutos y el nivel máximo que se alcanza entre los 30 y 45 minutos de administrado el comprimido.

A título ilustrativo, en las siguientes tablas se destaca en forma comparativa las diferencias de peso y tiempo de disgregación entre comprimidos de uso oral y los comprimidos de aplicación bucal o sublingual provenientes de la puesta en práctica de la presente invención.

TABLA 1:

COMPRIMIDOS CONTENIENDO 0.5 mg DE		
ALPRAZOLAM		
<u>Comprimi-</u> <u>do de uso</u>	<u>Peso promedio</u>	<u>Tiempo de de-</u> <u>sintegración</u>
a) Oral ⁽¹⁾	130 mg	< 10 minutos
b) Bucal/ Sublingual	<u>Ej. I:</u> 35 mg <u>Ej. II:</u> 35 mg	<15 segundos <10 segundos

(1) Producto comercial.

5 **TABLA II:**

COMPRIMIDOS CONTENIENDO 0.25 Y 0.5 mg DE		
CLONAZEPAM		
<u>Comprimido</u> <u>de uso</u>	<u>Peso promedio</u>	<u>Tiempo de de</u> <u>Sintegración</u>
a) Oral ⁽²⁾	170	< 20 minutos
b) Bucal/ Sublingual	<u>Ej. III:</u> 30 mg <u>Ej. IV:</u> 35 mg	<15segundos <15segundos

(2) Producto comercial.

TABLA III:

COMPRIDOS CONTENIENDO 3 mg DE BROMAZEPAM		
<u>Comprimido</u> <u>de uso</u>	<u>Peso promedio</u>	<u>Tiempo de de</u> <u>Sintegración</u>
a) Oral ⁽²⁾	200 mg	<20 minutos
b) Bucal/ Sublingual	<u>Ej. V:</u> 75 mg	25 segundos
	<u>Ej. VI:</u> 50 mg	25 segundos
	<u>Ej. VIII:</u> 75 mg	<25 segundos

(2) Producto comercial.

5 En los ejemplos siguientes se describe la forma de llevar a la práctica la presente invención. Se incluye también tiempo de desintegración, peso, friabilidad, dureza y contenido de principio activo de la composición farmacéutica.

10 En el ejemplo VII se describe la elaboración de comprimidos bucales o sublinguales sin principio farmacológicamente activo, utilizando en su lugar lactosa como material inerte y con el objeto de confirmar el procedimiento de elaboración y el tiempo de disgregación

de la composición farmacéutica objeto de la presente invención. En Tabla IV se indican peso promedio y tiempo de desintegración.

Se ha demostrado también que la composición farmacéutica y la forma de llevarla a la práctica es de aplicación para la elaboración de comprimidos de mayor tamaño destinados al uso oral exclusivo. En tales comprimidos el tiempo máximo de disgregación fue inferior a 10 minutos y preferentemente inferior a 5 minutos.

En ejemplos IX y X se describen la aplicación del procedimiento de la presente invención a la elaboración de comprimidos de uso oral, y en Tabla V se indica peso y tiempo de disgregación. También, la notable velocidad de disolución del principio activo superior a 95 % en 10 minutos confirma la aplicación de la invención que se describe también para comprimidos de uso oral.

TABLA IV:

COMPRIMIDOS DE LACTOSA		
<u>Comprimido de</u> <u>Uso</u>	<u>Peso promedio</u>	<u>Tiempo de</u> <u>desintegración</u>
Bucal/ Sublingual	<u>Ej. VII:</u> 30 mg	< 30 segundos

TABLA V:

COMPRIMIDOS ORALES DE CLONAZEPAM				
Ejemplo	contenido	Peso promedio	Tiempo de desintegra- ción	% de Disolu- ción ⁽¹⁾ (a los 10')
IX	0.25 mg	75 mg	<5 minutos	> 95%
X	0.50 mg	150 mg	< 5 minutos	> 95%

5

(1) Según método de disolución USP XXIII.

En los ejemplos siguientes, incluidos a título
puramente ilustrativo, se describe la preparación de
comprimidos, indistintamente de uso de vía sublingual o
bucal.

EJEMPLO 1:

15

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Alprazolam
sublingual o bucal.

	Alprazolam	5 g
	Carboximetilcelulosareticulada	3,5 g
	Saborizantes	c.s
5	Lactosa 200 mesh	82 g
	Povidona	3,5 g
	Acido esteárico	1,7 g
	Celulosa microcristalina c.s.p	350 g

Para preparar 10000 comprimidos:

- 10 Disolver en 75 ml de una mezcla (1:1) etanol, cloruro de metileno, 5 g de alprazolam, 3,5 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico de la fórmula.

 En el recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette) colocar 0,880 g de carboximetilcelulosa
15 reticulada (25 % de la fórmula) y las cantidades indicadas de celulosa microcristalina y lactosa. Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida hasta lograr un gránulo consistente. Secar el gránulo en secadero de lecho fluido tipo Glatt hasta eliminar el solvente. ✓

- 20 Transferir el granulado al mismo recipiente de la mezcladora-granuladora e impregnar con 30 ml de etanol. Volver a secar el granulado en secadero de lecho fluido hasta eliminar el solvente. Moler el granulado seco en equipo tipo Quadro Comil hasta obtener un tamaño de
25 partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de

la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

5

Determinaciones:

Peso: 35 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual,

10 USP XXIII): menos de 15 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5%

Dureza: entre 5 y 8 Kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0,501 mg

15 EJEMPLO II:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Alprazolam sublingual o bucal.

20	Alprazolam	5 g
	Carboximetilcelulosa reticulada	3,0 g
	Saborizantes	c.s
	Lactosa 200 mesh	90 g
	Povidona	3,5 g
25	Acido esteárico	1,7 g

la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

5

Determinaciones:

Peso: 35 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual,

10 USP XXIII): menos de 15 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5%

Dureza: entre 5 y 8 Kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0,501 mg

15 EJEMPLO II:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Alprazolam sublingual o bucal.

20	Alprazolam	5 g
	Carboximetilcelulosa reticulada	3,0 g
	Saborizantes	c.s
	Lactosa 200 mesh	90 g
	Povidona	3,5 g
25	Acido esteárico	1,7 g

Celulosa microcristalina c.s.p

350 g

106 43

Para preparar 10000 comprimidos: Transferir a un recipiente adecuado 270 ml de etanol, disolver 5 g de alprazolam, 3,5 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico de la fórmula (1.02 g) y evaporar el solvente. Tomar en 60 ml de etanol (Mezcla A).

Transferir el 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette). Impregnar la mezcla de polvos con la mezcla A obtenida previamente hasta lograr un granulado consistente. Secar el granulado en un secadero de lecho fluido Glatt, hasta eliminación del solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quatro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

25 Peso: 35 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual,
USP XXIII): menos de 10 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

5 Contenido (determinado por HPLC): 0,51 mg

EJEMPLO III:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Clonazepam
10 sublingual o bucal.

Clonazepam	2,5 g
Carboximetilcelulosa reticulada	3 g
Saborizantes	c.s
15 Povidona	3 g
Lactosa 200 mesh	70 g
Acido esteárico	1 g
Celulosa microcristalina c.s.p	300 g

20 **Para preparar 10000 comprimidos:**

Disolver en 75 ml de una mezcla (1:1) etanol-
cloruro de metileno 2,5 g de clonazepam, 3 g de povidona y
el 60 % de la cantidad de ácido esteárico de la fórmula
(Mezcla A)

25 En el recipiente de una mezcladora-granuladora -

(tipo Collette) colocar 0,750 g de carboximetilcelulosa reticulada (25% de la fórmula) y las cantidades indicadas de celulosa microcristalina y lactosa. Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida (Mezcla A) hasta lograr un gránulo consistente. Secar el granulado en un secadero de lecho fluido Glatt hasta eliminación del solvente.

Transferir el granulado al mismo recipiente de la mezcladora-granuladora e impregnar con 30 ml de etanol. Volver a secar el granulado en secadero de lecho fluido hasta eliminación del solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

20

Peso: 30 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): menor a 15 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

25 Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0.251 mg

EJEMPLO IV:

- 5 Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Clonazepam sublingual o bucal.

	Clonazepam	5 g
	Carboximetilcelulosa reticulada	3 g
10	Saborizantes	c.s.
	Povidona	3 g
	Lactosa 200 mesh	70 g
	Acido esteárico	1 g
	Celulosa microcristalina c.s.p	350 g

15

- Para preparar 10000 comprimidos: Transferir a un recipiente adecuado 520 ml de etanol, disolver 5 g de clonazepam, 3 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico indicada en la fórmula anterior. Evaporar
- 20 el solvente y tomar en 100 ml de etanol (Mezcla A).

- Transferir el 25 % de la cantidad de carboximetilcelulosa reticulada (0,750 g) y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette). Impregnar hasta
- 25 lograr un gránulo consistente con la Mezcla A obtenida

previamente. Secar el granulado en un secadero de lecho fluido Glatt hasta eliminar el solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

10

Determinaciones:

Peso: 35 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): menor a 15 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5%

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 0,51 mg

20 EJEMPLO V:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Bromazepam sublingual o bucal.

	Bromazepam	30 g
	Carboximetilcelulosa reticulada	7 g
	Saborizantes	c.s.
	Povidona	6 g
5	Lactosa	150 g
	Acido esteárico	2 g
	Celulosa microcristalina c.s.p.	750 g

Para preparar 10000 comprimidos: Transferir a un
10 recipiente adecuado 2200 ml de etanol-cloruro de metileno
(1: 1) disolver 30 g de bromazepam, 6 g de povidona y el
60 % de la cantidad indicada de ácido esteárico (1,20 g).
Evaporar el solvente y tomar con 120 ml de etanol (Mezcla
A).

15 Transferir 25 % de la cantidad calculada de
carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades
mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al
recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette).
Impregnar hasta lograr un gránulo consistente con la
20 Mezcla A obtenida previamente. Secar el granulado en un
secadero de lecho fluido Glatt, hasta eliminación del
solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio
(tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de
25 partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de

la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

5

Determinaciones:

Peso: 75 mg

Desintegración (Tablas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): 25 segundos.

10 Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 3,02 mg

EJEMPLO VI:

15

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Bromazepam sublingual o bucal.

	Bromazepam	30 g
20	Carboximetilcelulosa reticulada	3,5 g
	Saborizantes	c.s.
	Povidona	3,5 g
	Lactosa	70 g
	Acido esteárico	1 g
25	Celulosa microcristalina c.s.p	500 g

Para preparar 10000 comprimidos: Disolver en 2280 ml de una mezcla formada por etanol-cloruro de metileno (1: 1), 30 g de bromazepam, 3,5 g de povidona y el 60 % de la cantidad indicada de ácido esteárico (0,600 g).

5 Transferir el 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette). Impregnar gradualmente la mezcla de polvos con la solución
10 obtenida. Secar en una secadora de lecho fluido Glatt hasta eliminación de solvente.

Moler el granulado mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partículas uniforme. Agregar los saborizantes el 75 % de la cantidad
15 calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

20 Determinaciones.

Peso: 50 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): 25 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

25 Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 3,02 mg

EJEMPLO VII:

- 5 Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Lactosa sublingual o bucal.

	Carboximetilcelulosa reticulada	3 g
	Saborizantes	c.s.
10	Povidona	3 g
	Lactosa 200 mesh	72,5 g
	Acidoesteárico	1 g
	Celulosa microcristalina	300 g

- 15 Para preparar 10000 comprimidos: Transferir 50 ml de etanol y 10 ml de agua a un recipiente adecuado, disolver 3 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico estipulada. Transferir 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las
- 20 cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette).

- Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida hasta lograr un granulado consistente. Secar el
- 25 granulado en un secadero de lecho fluido Glatt, hasta eli-

minación del solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

10

Determinaciones:

Peso: 30 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual,

15 USP XXIII): menor a 30 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

EJEMPLO VIII:

20 Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Bromazepam sublingual o bucal.

Bromazepam 30 g

Carboximetilcelulosa reticulada 7 g

25 Saborizantes c.s.

Povidona	6 g
Lactosa	150 g
Acido esteárico	2 g
Celulosa microcristalina c.s.p	750 g

5

Para preparar 10000 comprimidos: Disolver en 2280 ml de una mezcla formada por etanol-cloruro de metileno (1: 1), 30 g bromazepan, 3,5 g. de povidona y el 60 % de la cantidad indicada de ácido esteárico (1,2 g).

10

Transferir el 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo Collette).

Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida. Secar en un secadero a lecho fluido Glatt hasta eliminación del solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

25 Determinaciones:

Peso: 75 mg

Desintegración (Tabletas destinadas para uso sublingual, USP XXIII): menor a 25 segundos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

5 Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

Contenido (determinado por HPLC): 3,1 mg

EJEMPLO IX:

10 Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Clonazepam orales.

Clonazepam	2,5 g
Carboximetilcelulosa reticulada	7 g
15 Saborizantes	c.s.
Povidona	6 g
Lactosa	150 g
Acido esteárico	2 g
Celulosa microcristalina c.s.p	750 g

20

Para preparar 10000 comprimidos: Disolver en 75 ml de una mezcla (1: 1) etanol-cloruro de metileno, 2,5 g de clonazepam, 6 g de povidona y el 60 % de la cantidad de ácido esteárico indicada (Mezcla A).

25

En el recipiente de una mezcladora-granuladora

(tipo Collette) colocar el 25 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y lactosa. Impregnar la mezcla de polvos con la solución obtenida

5 (Mezcla A) hasta lograr un gránulo consistente. Secar el granulado en secadero de lecho fluido tipo Glatt hasta eliminar el solvente.

Transferir el granulado al mismo recipiente de la mezcladora-granuladora e impregnar con 30 ml de etanol.

10 Volver a secar el granulado en secadero de lecho fluido tipo Glatt hasta eliminar el solvente.

Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de

15 la cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos. Proceder a comprimir.

20 Determinaciones:

Peso: 75 mg

Desintegración (según USP XXIII): < 5 minutos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5 %

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

25 Contenido (determinado por HPLC): 0,251 mg

EJEMPLO X:

Fórmula desarrollada para 10000 comprimidos de Clonazepam
5 orales.

	Clonazepam	5 g
	Carboximetilcelulosa reticulada	7 g
	Saborizantes	c.s.
10	Povidona	6 g
	Lactosa	150 g
	Acido esteárico	2 g
	Celulosa microcristalina c.s.p.	750 g

- 15 **Para preparar 10000 comprimidos:** Transferir 25 % de la
cantidad calculada de carboximetilcelulosa reticulada y
las cantidades mencionadas de celulosa microcristalina y
lactosa al recipiente de una mezcladora-granuladora (tipo
Collette). Transferir 520 ml de etanol a un recipiente
20 adecuado, disolver 5 g de clonazepam, 6 g de povidona y el
60 % de la cantidad de ácido esteárico estipulada.
Evaporar a sequedad y retomar con 100 ml de etanol.
Impregnar la mezcla de polvos con la última solución
obtenida hasta lograr un gránulo consistente. Secar el
25 granulado en un secadero de lecho fluido Glatt, hasta

eliminación del solvente. Moler el granulado seco mediante algún medio (tipo Quadro Comil) de forma de obtener un tamaño de partícula uniforme. Agregar los saborizantes y el 75 % de la cantidad calculada de carboximetilcelulosa 5 reticulada y mezclar durante 20 minutos. Agregar la cantidad restante de ácido esteárico y mezclar durante unos 5 minutos. Proceder a comprimir.

Determinaciones:

10

Peso: 150 mg

Desintegración (según USP XXIII): < 5 minutos.

Friabilidad (aparato USP XXIII): menor a 0,5%

Dureza: entre 5 y 8 kg/pulg.²

15 Contenido (determinado por HPLC): 0,502 mg

20

25

REIVINDICACIONES.

121

1.- Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas en comprimidos, de desintegración rápida y sustancialmente exentos de cristales del agente farmacológicamente activo provenientes de la modificación de la estructura cristalina de dicho agente durante las operaciones de fabricación, particularmente comprimidos bucales y sublinguales, caracterizado porque comprende:

5 formar una masa granulada a partir del agente farmacológicamente activo en solución en un medio solvente farmacológicamente aceptable con el aglutinante, 20 a 60 % ponderal de la cantidad necesaria y suficiente del lubricante e impregnar una mezcla previa de los

15 componentes de carga y excipientes de la composición hasta formar un granulado consistente; moler la masa granulada de la operación anterior, previamente secada y recuperar una masa molida de granulometría uniforme; adicionar a la masa seca y molida obtenida el resto a cien del componente

20 lubricante y otros componentes y dado el caso, aditivos saborizantes, mezclar y comprimir dicha masa saborizada.

2.- Procedimiento de acuerdo a lo reivindicado en 1, caracterizado porque dicho solvente es agua, etanol, cloruro de metileno, una mezcla de etanol-cloruro de metileno o etanol-agua.

25

3.- Procedimiento de acuerdo a lo reivindicado en 1 y 2, caracterizado porque el elemento aglutinante es carboximetilcelulosa, polietilenglicol, gelatina almidón, povidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o derivados de la celulosa.

4.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el componente inhibidor de la cristalización de elección es una mezcla formada por el lubricante y el aglutinante en el medio solvente elegido, preferentemente ácido esteárico y povidona.

5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el saborizante es esencia en polvo, aspartame o debitter y el componente lubricante es ácido esteárico, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio y las formulaciones preparadas comprenden además, diluyentes como lactosa, celulosa microcristalina, xilitol, manitol o sorbitol.

6.- Procedimiento de acuerdo con lo reivindicado en 1, caracterizado porque el tiempo de disgregación de los comprimidos es inferior a 1 minuto y preferentemente inferior a 1/2 minuto vía bucal o sublingual.

7.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el agente activo es una benzodiazepina.

8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el componente farmacológicamente activo es Alprazolam en concentraciones de 0,125 a 2 mg por cada comprimido.

5 9.- Procedimiento de acuerdo a lo reivindicado en 1, caracterizado porque el agente activo es una benzodiazepina elegida entre clonazepam y bromazepam de aplicación bucal o sublingual, en comprimidos cuyo tiempo de desintegración es inferior a 1 minuto y preferentemente
10 inferior a 1/2 minuto.

10.- Composiciones farmacéuticas en comprimidos de desintegración rápida, obtenidas con el procedimiento de acuerdo a lo reivindicado en 1, caracterizadas porque están sustancialmente exentas de cristales, por
15 transformación del agente activo durante la fabricación de dichas composiciones.

11.- Composiciones de acuerdo con lo reivindicado en 10, caracterizadas porque la sustancia farmacológicamente activa es un benzodiazepina
20 preferentemente de aplicación vía oral en comprimidos cuyo lapso de disgregación es de 1-10 minutos, de preferencia 5 minutos.

12.- Composiciones de acuerdo con lo reivindicado en 11, caracterizadas porque la sustancia
25 activa se elige entre clonazepam y bromazepam.

13.- Composiciones de acuerdo con lo reivindicado en 11, caracterizadas porque el agente farmacológicamente activo es alprazolam, en concentraciones de 0,125 a 2 mg por unidad posológica.

5

10

15

20

25

R E S U M E N

Procedimiento para preparar composiciones
5 farmacéuticas en comprimidos de desintegración rápida
sustancialmente exentos de cristales del principio
farmacológicamente activo provenientes de la modificación
de la estructura cristalina del agente durante las
operaciones de fabricación de los mismos y las
10 composiciones farmacéuticas obtenidas.

15

20

25

Condiciones de operación del DSC

Tipo de detector: Shimadzu DSC-50

Fecha de adquisición: 00/03/03

Peso: 6.410 [mg]

Atmósfera: Nitrógeno

Velocidad de flujo: 40.00 [ml/min]

Observación: Alprazolam-Providona-Ac. Esteárico.

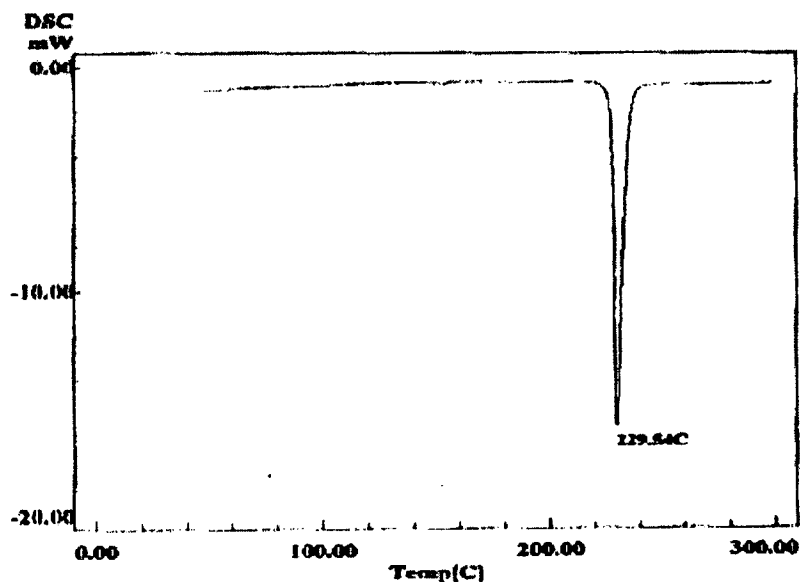
Programa de Temperatura

Velocidad Temperatura de retención Tiempo de retención

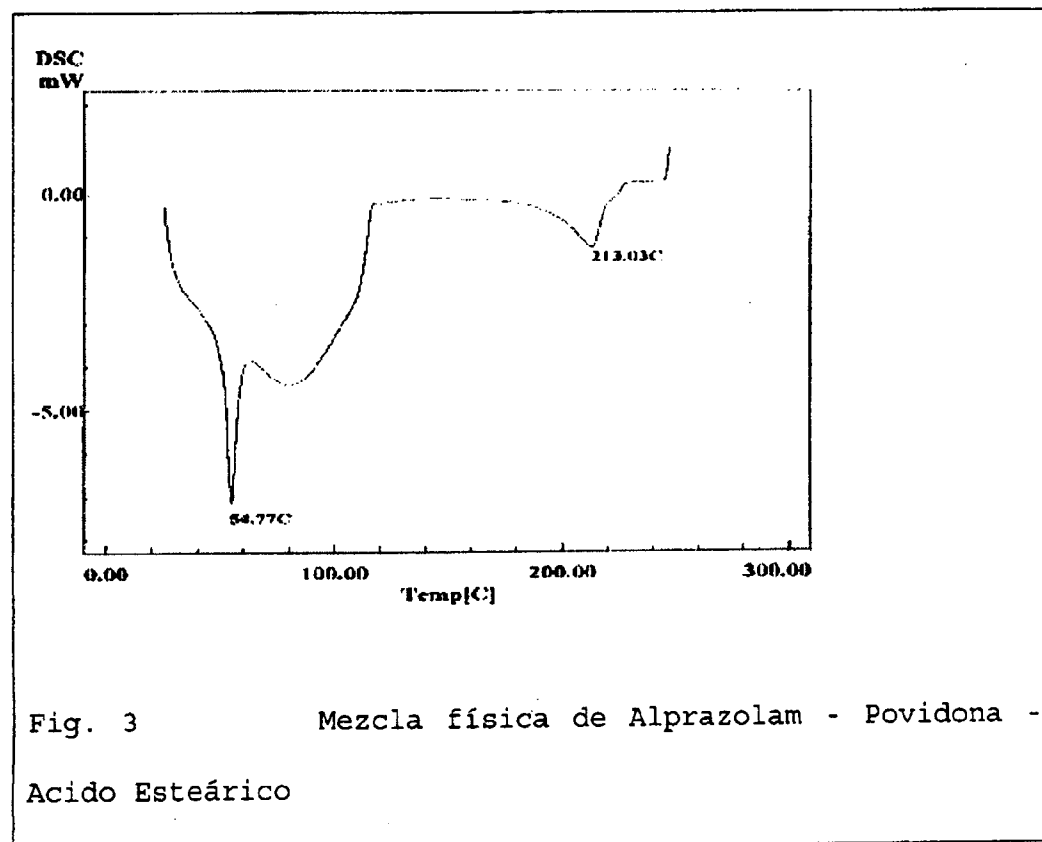
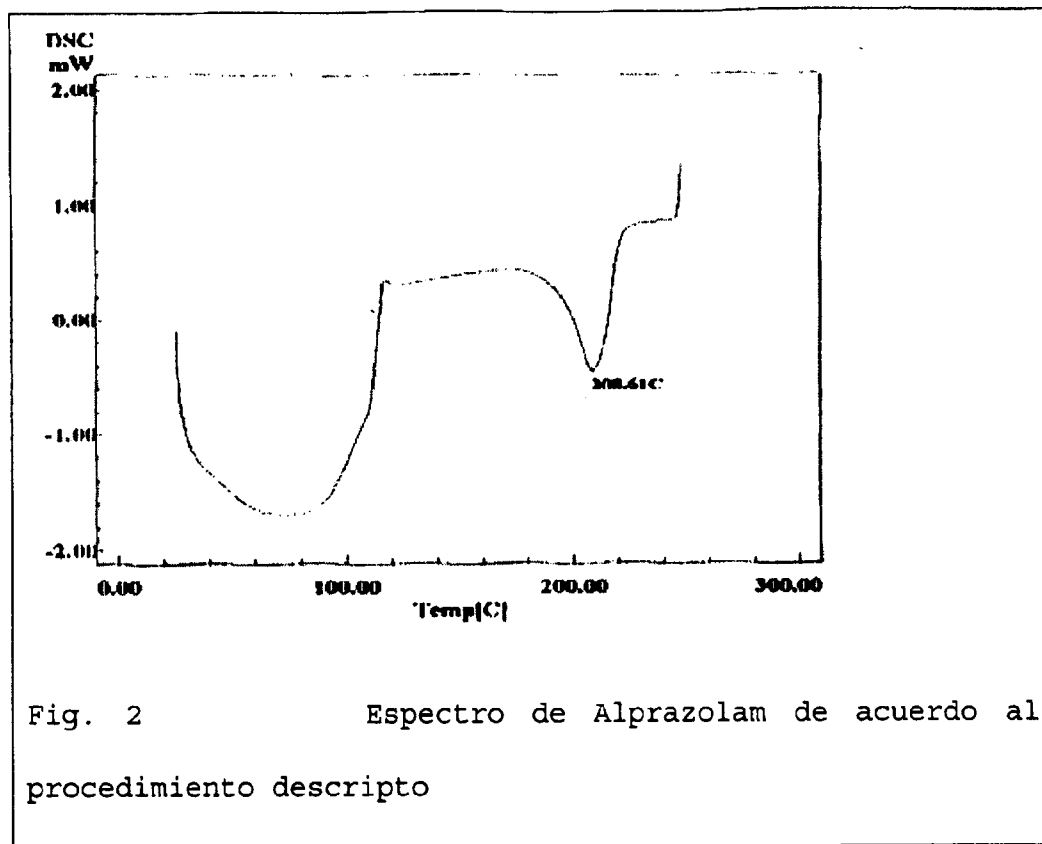
[C/min] [C] [min]

10.0 120.0 1.0

5.0 280.0 1.0



5 Fig. 1 Espectro de Alprazolam



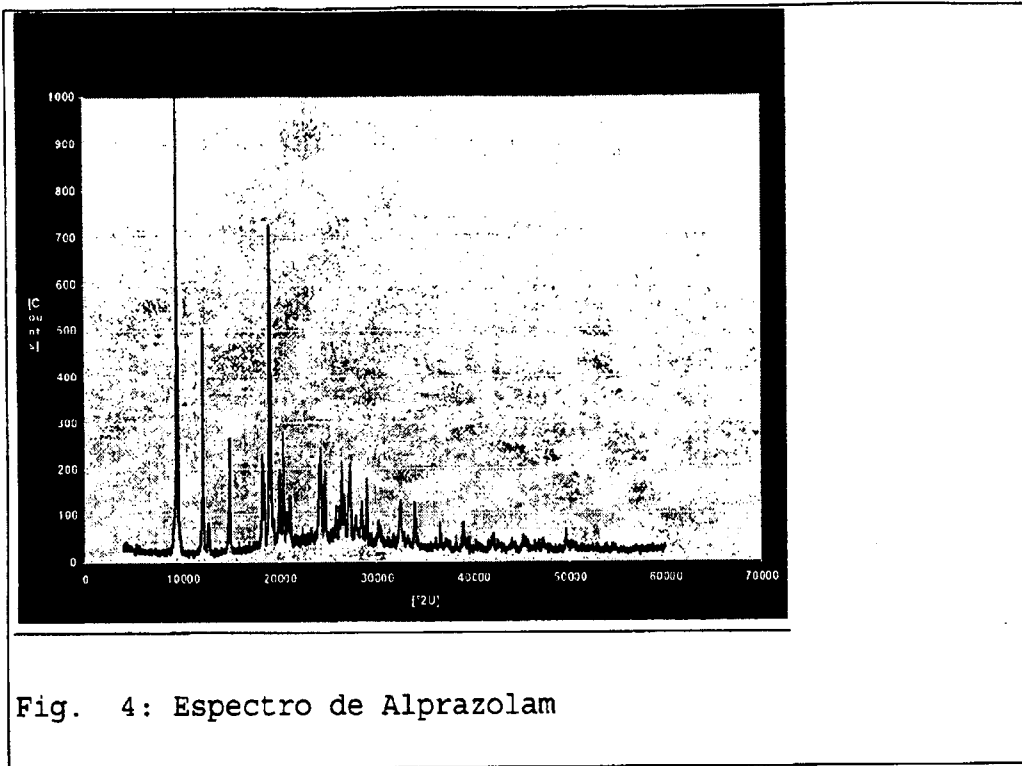


Fig. 4: Espectro de Alprazolam

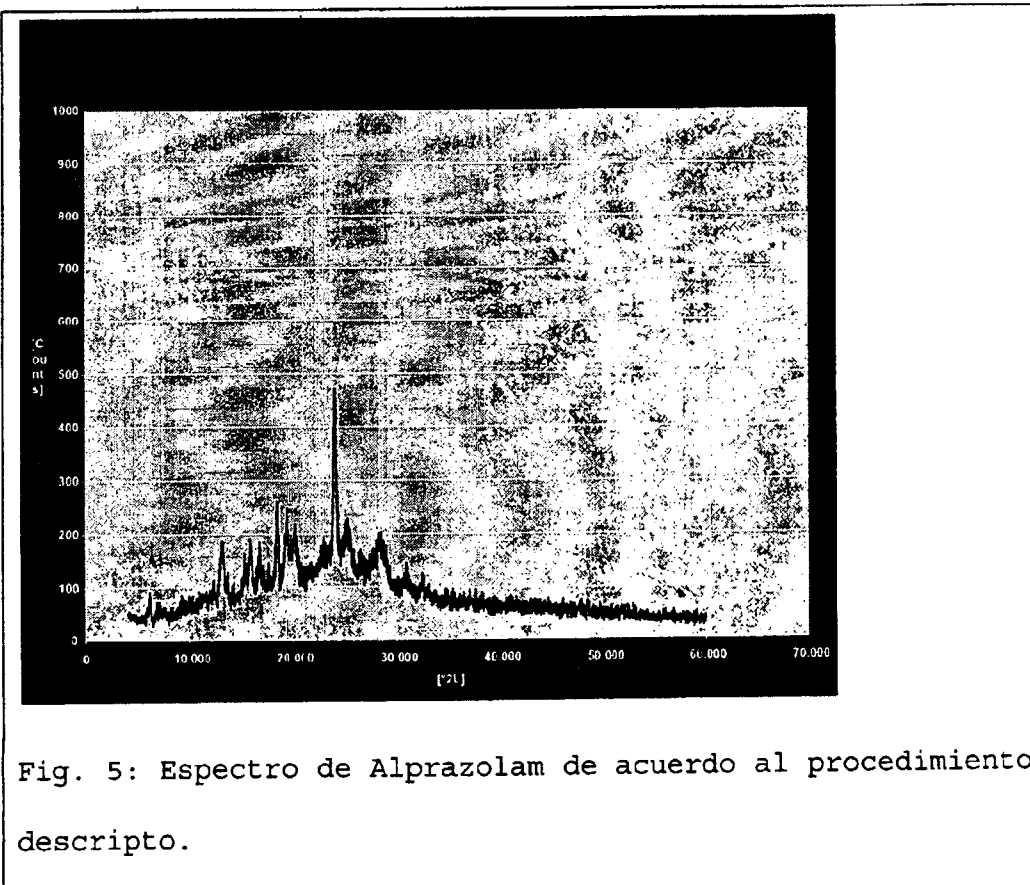


Fig. 5: Espectro de Alprazolam de acuerdo al procedimiento descripto.

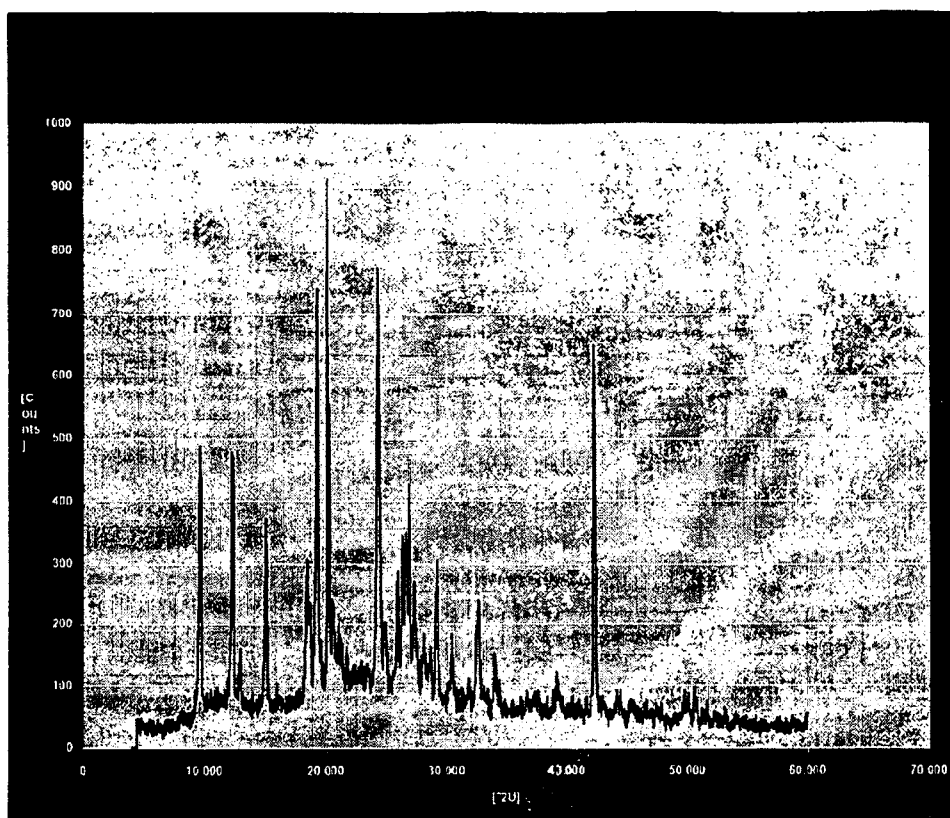


Fig. 6: Espectro de mezcla física de Alprazolam, Povidona y Acido Esteárico.

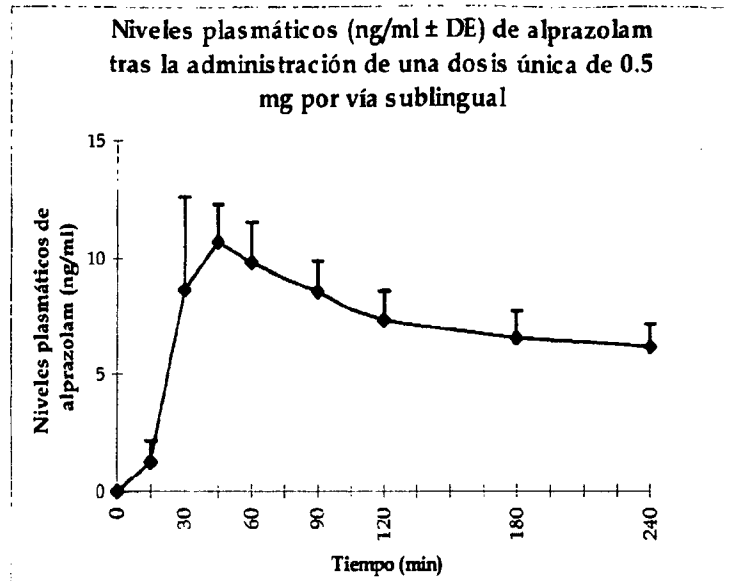


Figura 7

5

TABLA VI: Media $\pm$ DE de las concentraciones plasmáticas de alprazolam (ng/ml) obtenidas después de su administración sublingual de 0.5 mg

Tiempo en minutos (número de voluntarios)								
0 (12)	5 (12)	15 (8)	30 (12)	45 (12)	60 (12)	120 (12)	180 (12)	240 (12)
	0.5	1.24 $\pm$	8.71 $\pm$ 3	10.73 $\pm$	9.87 $\pm$ 1	7.38 $\pm$ 1	6.59 $\pm$	6.18 $\pm$
		0.90	.96	1.63	.73	.31	1.26	1.19

10

El área bajo la curva de 0 a 4 horas fue de

2608.85 ng/ml-h⁻¹