ti

Industriay Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

SUPERINTENDENCIp, DE INDUSTRIA V COMERCIO

IIIIIIItIllhIUhIUUIIlIIIIIhIIIIll L I No. 07-07,557- -00006-0000
Feoha: 2008-07-30 l5:35:14 Dep. 2020 NUECREACIONE Tra, 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 400 OPOSIOBSERVIER Folios: 59

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION 2000-12

OPOSICION A:

Patente de lnvenck5n U Marca Coectiva
U Patente de Modelo do Utiidad LI Marco do Certficación
U Diseæo Industrial LI Lerno Comercial
Eli Esquema de Trozado para Circuitos Integrados
Mrcas do Productos o Servicios

2 Numero del expedietite: 07 079.557
Solicitante: LUPIN LIMITED
SOLICITUD Apoderado MARGARITA CASTELLANOS A
PUBLICAfJA TItulo do la nueva creacton o denominacion del signo
COMPOSICN FARMACEUTICA DE SUSTANCIAS LABILES EN MEDIO ACIDO.
Gaceta: 591 de 30 de Abril do 2008, numero do publicación 309.

(3) OPOSICION PRESENTADA POR:

- - - - - - - Narnbrc:LafrancolS.A. ---- - IDENTIFICACION - - -

Direccon: Carrera I No, 46-84 CC. NIT OPOSITOR

TelØfono (092) 4493051 CE Li Otro

REPRESENTANTE

I 0 APODERADO

(74)

Fax

Domco Call Val.te

Nombre: JosØ Lus Reyes Villamizar Direccion: Cra. 17 No. 08-23, Of. 205 TelØfono:.621.26.31
E-mail: inforeyes-abogados.corn
Fax: 621.25.42

Domicilio: Bogota, D.C.

Nurnero 890 301 463 8

(DENTJFICACION

C.C. ii NIT 0

C.E. 0 Otro 0

NUmero: 791152.473 de Usaquen
TP 44655
FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: lncumpHmiento de requisitos de patentabilidad (Titulo II, Capitulo I, Decision 486 de 2000). Se violan los arttculos 14, 16 (las patentes de invenciÔn deberi ser nuevas, tener nivel inventivo y ser suceptibles de aplicaciôn industrial),18 (una invenciOn tiene nivel inventivo si no as obvia para una persona versada an la materla).

Justificaciôn: VER ANEW

40,

F0 Comprobante de pago No. Co- _(DposiciOn Fecha

(PrOrrog) Feoha

Anexos:

IJ Comprobante de pago de la tasa
II Poderes, si fuere el caso

Pruebas de los fundamentos de la oposición

II Certificado de existencia y representaciôn legal de [as partes, cuando sean personas juridicas
U Documentos que acrediten el legitimo interØs, Si fuere el caso
JI Copia de Is oposiciOn para el traslado at solicitante.

NOMBRE:
JOSE

L/U31

FIRMA: (
C. C. No. 79.4

fEILLAIMIZAR

No. 44655

-

41

REYES & REYES
A 80 GAD Os

Seæor -
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
LA

REP:

S. D.

Expediente 07-079-557

TITULO SOLICITADO: COMPOSICION FARMACEUTICA DE SUSTANCIAS
LABILES EN MEDIO ACIDÔ.

 PUBUCAlON: Gaceta 5914130 do Abril de 6n6mero de
publlcaóiôn 309.

SOLICITANTE: LUPIN LIMITED

PRIORIDAD: 1N12081MUM12004 de 0310112005

APODERADQ: MARGARITA CASTELLANOS A.

TRAMITE: PRESENTACIÔN DE OPOSICIÔN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado coma aparece al pie de mi firma, äbogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional nümero 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de aPo97 o de (a sociedad LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A., en ejerciclo de Ió dispuŁsto par el articulo 42 de. la Decision 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICION

S(rvase negar el beneficlo patentarlo a (a solicitud contenida en el expediente 07-079-557, par no cumplir con lo dispuesto por los articulos 14 y 18 de la DecisiOn 486 de 2000, con base en Jos fundamentos que se expondrÆn acontinuaciOn.

I!

Carrera 17 No. 88-23 of. 205 Tels.: +57 1 655 7795, +57 1621263 1, Fax: +57 1 621 2542 info@reyes-abogados.com www.reyes-abogados.com -Bogota, Colombia.

H. LEGITIMO INTERES

Asiste a LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A., legItimo interØs para presentar esta oposición, pues la eventual concesiôn d4’licitud restringiria injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados procesos que a nuestro juicia carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legitimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes estÆn interesados, par su misma condición de industrias farmacØuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

0
Ill. FUNDAMENTO DE LA OPOSICION

La solicitud colombiana en trÆmiteque revela una composiciOn farmacØutica para uso oral, constituida por un nücleo que contiene un derivado de bencimidazol junto a un agente organico estabilizante, una capa intermedia y un recubrimiento entØrico, incumple con los requisitos indispensables para otorgÆrseleel privilegio de patente de invenciôn, tal y como se demuestra con los siguientes argumentos:

+ Para comenzar es importante tener en cuenta que la primera reivindicaciOn de la solicitud colombiana en trÆmite hace referenciaa:

"Una composiciOn farmacOutica para uso oral constituida por:
a) un nÆcleo quo contienouna cantidad eficaz do sustancia farmacOuticamente activa lÆbil en medio Æcidoy un agente orgÆnico estabilizante que estÆ presente en una cantidad eficaz para estabilizar la composición,
b) una capa intermedia do un polimero insoluble en agua y un estabilizante organico, c) una capa exterior de recubrimiento entØrico" (cursiva fuera del texto)

es del caso mencionar en primer tØrmino y Ilamar la atención del despacho a la generalidad e indeterrninación principalmente de dicha reivindicaciOn 1, toda vez que son muy amplias las posibilidades que podrian ser protegidas mediante patente no solo para excipientes o vehIculos de la formulación sino para la sustancias activas Miles en medio Æcidoya que abarca toda clase de principios activos pertenecientes a este tipo de categoria farmacológica.

151

Sin perjuicio de la existencia de reivindicaciones dependientes1, resulta clara que la primera reivindicaciôn pretende obtener exciusiva sabre una composición farmacØutica para uso oral que comprende un nücleo con un agente IÆbil en media Æcido, una capa intermedia y una capa exterior. No hacen falta mayores disquisiciones para concluir que la reivindicaciôn en cuestiôn, en caso de ser concedida cubriria, sin determinarlos, TODOS LOS COMPUESTOS QUE SEAN LABILES EN MEDJO AciDo, y EXCIPIENTES CON LAS CARACTERISTICAS ANTES MENCIONADAS. AdemÆs de ser indeterminada, la reivindicaciôn primera carece de claridad en tanto pretende amparar un nümero indefinido de compuestos, sin mencionar siquiera sus nombres especIficos o incluir sus formulas quimicas.

+ TamblOn es importante indicar que la clase de formulaciOn que reivindica Ia solicitud colombiana en trÆmite pertenece a la categoria de comprimidos multicapa, que como toda persona medianamente versada en la materia reconoce, estÆn constituidos por diferentes granulados, dispuestos unos sabre otros en varias capas paralelas obtenidas, en algunos casos, par precamprensiOn, que se utilizan para incarporar en un mismo comprimido sustancias incompatibles fisica o quimicamente, o bien para producir formas de acciOn prolongada2. En el caso de la formulación de la solicitud colombiana en cuestiOn, dicho comprimido resulta mucho mâs sencilla de obtener si se tiene en cuenta que para estos comprimidos multicapas, se requiere casi siempre de mÆquinas de comprimir especiales que permitan dicha precamprensión mencionada anteriormente.

AdemÆs, la formaciOn de la tableta nücleo de la solicitud en trÆmite que contiene el derivado de bencimidazol, corresponde al pracedimiento convencional de, primero, granular la mezcla inicial entre excipientes y principia activo con una soluciOn aglutinante, dejar secar el granulado y finalmente comprimir el granulado (granulaciOn via h6meda). En el mismo

Se recuerda quo no sOlo a la luz del artfculo 30 de la DecisiOn 486 do 2000, sino al tenor del Manual de Examen do la Oficina Europea do Patentes, Parte C, capftulo III, apartado 4-4.1, Art. 84, pÆgina 28, (Guidelines for Examination in the European Patent Office Published by EPO, 1999), el requisito de claridad debe cumplirse tanto en las reivindicaciones individualmente consideradas, como en Ostas como un todo. (SegUrt traducciOn fibre del opositor). No resulta do recibo en este caso excusar la indeterminaciOn y falta de claridad de la primera y mÆsimportante reivindicaciOn con base en sus dependencias.
2 Villa Jato J.L. Tecnologia Farmacutica. Volumen 11, capitulo 2, pagina 144.
Villa Jato J.L. Tecnologia Farmacutica. Volumen II, capitulo 2, paginas 109 a 129.

sentido, los pasos posteriores de recubrimiento, tanto con la capa intermedia como con el recubrimiento entØrico final, corresponden a los procesos convencionales de recubrimiento pelicular, en donde se utilizan polimeros en una solución con solventes que permite, al evaporarse el solvente y secarse Ia capa adherida, la formaciôn de una pelIcula4.

En adición a lo comentado hasta el momento y si revisamos los compuestos
mencionados par la solicitud colombiana en cuestión como excipientes
empleados tanto en la fabricación del nücleo como en la fabricaciôn de las
cubiertas, resultan ser compuestos convencionalmente usados para dichos
propôsitos, por ejemplo, la etilcelulosa o el poliacetato de vinilo como
polimeros de recubrimiento insolubles; polimeros de celulosa a de Æcido
- metacrilico para recubrimiento enterico; lactosa o celulosa como diluyentes; crospovidona o almidón como desintegrantes; hidroxipropilcelulosa a hidroxietilcelulosa como aglutinantes; estereato de calcio a magnesia coma
lubricantes y polietllenglicol a aceite de ricino coma plastificantes.
En este mismo sentido, los recubrimientos entØricos son ampliamente
reconocidos en el estado de la tØcnica y pueden ser realizados por las
mismas tØcnicas de recubrimiento convencionales5.

En otras palabras, el proceso a travØs del cual se obtienen las formulaciones farmacØuticas descritas en la solicitud colombiana en trÆmite, carecen par completo de nivel inventivo ya que se resumen a la suma de las tØcnicas descritas can anterioridad (granulaciôn via hUmeda y recubrimiento pelicular),
e incluir un principlo activo en este tipo de formulaciones no es mÆs que el resultado de la aplicaciOn de los correspondientes ensayos de forrnulaciôn y preformulacion que ademÆsde asegurar la estabilidad, permitan obtener Un medicamento seguro, eficiente y eficaz.

+ Por si fuera poco lo revelado hasta el momento, me permito citar algunos documentos pertenecientes al estado del arte y que permiten de forma clara desvirtuar al menos el nivel inventivo de la composición revelada en la solicitud colombiana en trÆmite,veamos:

Villa Jato J.L. Teenologia FarmacØutica. Volumen 11, capitulo 2, paginas 146 a 153.
Villa Jato J.L. Tecnologia FarmacØutica. Volumen II, capitulo 2, pagina 154 a 155.

0

 . La patente americana US 2002/0054913 publicada el 09 de Mayo de 2002 y titulada "STABLE DRUG FROM FOR ORAL ADMINISTRATION WITH BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS ACTIVE INGREDIENT AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF" revela un medicamento estable para administraciôn oral que comprende:

if-

j:;i
ii 1I. 1LJ 02W the c:’:
The ’t

11 1,_ _l -.--.iI-_ Ii..-

Omeprazole/adjuvant
Intermediate layer
Gastricjuiceresistant (outer) layer

8. rn i rinu rn iiafrr 7, hr ri7d i ihal
the PtL’ I.. Lir ’Ii u r rt r0lvu Y layer
i 1 I 1
I J P -S Lu IILtI LI fl ii-, IITL 1h1L fH]i1s.
phtha[atv i ii. (TY and cv.11u b e a Li_ L uh (CAP.

S

One abject of the pxesen.t invention is to provide a new enteric coated pharmaceutical formulation comprising aeon material that contains a proton pump inhibitor, one or more &ksimr reacting compound(s) and optionaUyphamiaccuticaliy acptablc exclplents, which formulation has a water soluble separating Layer and an enteric coating layer and wherein the core inztedal is alkaline and the separating layer is being formed in situ during the coterie coating as a salt between the enteric coating pOl)ITICI(S) and an alkaline reacting compound(s) In the core maiaL

(...)

5. A dosage form according to claim 2, wherein the alkaline organic substance is an
ammo acid, e.g. lysine, arginine, omitine or histidine, or an alkaline amine or a derivative thereof, e.g. N.methyl-D-glUCafliiflC orometamine.

7. A dosage form according to claim 1, wherein the enteric coating polymer(s)is/are
hydroxypropyl cellulose derivative(s), e.g hydroxypropylmethylcel]ulose acetate succmate

8 A dosage form according to claim I, wherein the emetic coating polymer.is
copolymerized methacryhc acid/mcthacryhc acid methyl esters

10. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is omeprazole
or an alkaline salt thereof.

12. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is
lansoprazoic, one ofits pure enantiomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is
pantoprazoic, one ofits pure enantiomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14 A dosage form according to claim 1, wherein the alkaline reacting core material is
individual pellets intended for a capsule formulation or a tableted multiple unit dosage form.

16. A dosage form according to claim 1, wherein individually entetic coated pellets are
compressed into a tableted multiple unit dosage form.
(...)

En esta anterioridad se puede apreciar claramente la formulación de inhibidores de (a bomba de protones, especificamente lansoprazol, omeprazol y pantoprazol, en formulaciones farmacØuticas tipo comprimidos multicapa compuestas de un nücleo que comprende e(inhibidor de (a bomba de protones junto a otros excipientes y a compuestos estabilizantes de carÆcter alcalino (especificamente meglumina, trometamina) capaz de formar in-situ una capa intermediaria par reacciôn de dicha meglumina o trometamina contenida en el nócleo con (a capa entØrica exterior, en donde ademâs (as compuestos que se usan para dicho recubrimiento corresponden a (a misma clase que los mencionados par la solicitud cotombiana, y tamblØn se menciona la inclusion de dichas preparaciones iniciales recubiertas en una capsula, Ia que evidentemente demuestra la ausencia de nivel inventivo de la formulaciOn reivindicada por la solicitud en cuestiOn, especialmente en Ia contenido en sus reivindicaciones I a 5, 9 y 19.

 : Por ültimo, la publicaciOn internacional WO 2004/093875 publicada el 04 de Noviembre de 2004 y titulada "ORAL PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING ACID-LABILE ACTIVE INGREDIENTS
AND A WATER-SOLUBLE SUGAR DERIVATIVE, USE THEREOF AND SUITABLE PROCESS FOR MANUFACTURING THESE" revela:

pharmaceutically acceptable organic base, which smyes as a sabilizer

in accordaiic with another apect, the invenfion provides on or,1 pharmaceutical
oiid ’. ftin \ILh i:1d.s) i Core Qoremuniiig tho stabilized
prr-tnix, ig fte_ of basic tib’.;: li) tin’LI ’aLikg t.trd On ate vort",and e) i ccliw ccr.d;n the,v., iie bcoatæ g i cbenieüiy

(...)

The inert abcoatiog can be applied to the core pellets or tablets by convefl.tin& coating procedures in a suitable coating pan or in fluidized bed apparatus using water and/or conventional organic solvents for the coaling solution. In contrast to the ailable prior at references describing water-soluble or slightly water soluble subcoating in pharmaceutical compositions comprising proton pump inhibitors, the present invention may utilize not only a water insoluble, subcoating but also a water soluble subcoating The water soluble or insoluble pntT that can be used In the inert stthcoating incIudes for examples sugars, win, hydroxmpy1 ceJinlose bydroyprpyi mjdOwIlujose, hydroxycihyl cellulose, polyvinyl alcohol provWone polyethylene glycol, poloxamor, ethyl cellulose, gelatiiz po1ysine polyarginine, pulyglyciuc potyvinytpyrolidue vinyl acetate c-opolymer and mbftmthereof

...

The cnterc OoatiAg is applied either directly on to the core or on to the subco*tcd cores by conventional eoating techniques such as, for inatance, pan coating or fluidized bed coating using solutions of polymers in water and/or suitable organic solvents or by using latex suspensions of said polymers. LitrIc oaD1ng puIyfltr tt c ’ need, Sui include hydro, pu[’ jl’iIitc. zaia, clTuL acetate p1ii, puviuyI th:Li1ate, u.:noid i
carboxym’.hykthyleeUulose, hydroxypip I ethyleel}ulose acetate succinate, acrylic acid polymers and copolymets, and mixtures thereof The enteric coating can also be applied using water-based polymer dispersions, such as Auaterk (FMC Cop Delaware), Rudragle L 10055 (Rohm & Haas imbH, Germany) and Coating CE $142(BASF Coip., Delaware. The cLric Ooadng j’-’O!e’r Gari optkmIy contaia.4 pLarmacoatically iaThi such as, for insncc, cetanol ir &ctirz, CRIju :n, 5uch as, for instance, those known under the trade name Citroilex
(tizr, New Yoik) phthaliv acid esters, dibutyl succlnate or similer pItithzcr.

C

En su capitulo reivindicatorio revela:

1. A stabilized pie-mix for use in pharmaceutical formulations of atid4tibi1e pharmaceutical active ingredients, said pre-mix comprIsing an admixture of
an acid-labile pharmaceutical active ingredient; and
h) a water-soluble sugar dar’ative.

5

6. The Mobilized pre.mix of claim 5, wherein td sl’.stitateC
betrimi&tzo1e deri -.Ltive is secccd from. Ihe group consi5tIng of
J!n ok. 1n,jr:te, PWOP=01111 and. mixturc

S7 . The stabilized ire-mix of claim 1, wherein said water soluble sugar
derivative is hicicd from group consistine of mamlitol, lactoac, frueoe, sorbitol
ylitol, maltOdcXtt1fl detratc, dc,rnns, lactitci and mixtures thereof.
8. The stabilized p -mix of claim 3, wbeein said acid-labile

9. Ilm stabilized pre-inix of claim 8, wherein said water-soluble sugar

dcrivativv is inannitut

Thc stabilized pie-mix of claim 9, wherein said pbaniaceulically
r-cctabk Organic -’i: is Mlaglumirw.
LI cJ -n i:’osti in a 50bc1 dougo &AM
1h i1 iiI pre-mix of hn 1, which rue of

jr. ioLc

intermedia y en la capa entØrica, con to cual se demuestra irrefutablemente
la ausencia at menos de nivel inventivo de la formulación reMndicada por la solicitud en cuestión, especialmente en to contenido en sus reivindicaciones
I a5,9,11 yI6.

AsI las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a to largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

I Son fundamentos de derecho el Capitulo I, artIculos 14 y 18 de (Requisitos de
Patentabihdad) y el artIculo 42 (Oposiciones) de la DecisiOn 486 de 2000.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prOrroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

> Tecnologia Farmaceutica, Votumen II, Capitulo 2, paginas 144, 109 a 129, 146

)’ La pubticaciOn internacional WO 96/24338 publicada el 15 de Agosto de 1996 y titulada "NEW PHARMACEUTICAL FORMULATION AND PROCESS" pagina I
y capitulo reivindicatorlo.
La publicación internacional WO 2004/093875 publicada el 04 de Noviembre de 2004 y titulada "ORAL PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING ACID-LABILE ACTIVE INGREDIENTS AND A WATER-SOLUBLE SUGAR DERIVATIVE, USE THEREOF AND SUITABLE PROCESS FOR MANUFACTURING THESE" pagina 1 y capitulo reivindvcatorio.
La patente americana US 2002/0054913 publicada el 09 de Mayo de 2002 y titulada "STABLE DRUG FROM FOR ORAL ADMINISTRATION WITH BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS ACTIVE INGREDIENT AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF" capitulo reivindicatorio.

VI. ANEXOS

Para efectos del trÆmtecorrespondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Lafrancol S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitaciôn de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. El mencionado en el acapite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

Tanto el suscrito apoderado coma mi representada, LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. - LAFRANCOL SA., las recibiremos en la secretaria de su Despacho a en ml oficina de abogado, localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 207, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad.

Seæor Superi

JOSÉ LU1EYES VILLAMIZAR

C.C. 79’152.473 de UsaquØn
T.P.A. 44.655 del C.S.J.

AR

WO 96n4339 PCTfSE%M16to
28

1. An oral pharmaceutical dosage form comprising a core material that contains a proton
pump inhibitor, one or more alkaline reacting compound(s) and optionally pharmaceutically
s acceptable excipients having a water soluble separating layer and an enteric coating layer
characterized in that the core material is alkaline reacting and that the separating layer is
being formed in situ during the enteric coating as a water soluble salt between the enieiic coating layer polymer(s) and the alkaline reacting compound(s).

to 2. A dosage form according to claim 1, wherein the alkaline reacting compounds are
selected from the group of alkaline organic substances, hydroxides of alkali metals or one of their alkaline salts of phosphoric acid, carbonic acid or silicic acid, or an alkaline ammonium salt.

is 3. A dosage form according to claim 2, wherein the alkaline reacting substance is a
hydroxide of an alkali metal or an alkaline salt of phosphoric acid, carbonic acid or silicic
acid, or an alkaline ammonium salt.

4. A dosage form according to claim 2, wherein the alkaline reacting compound is? an
in alkaline organic substance, e.g an mino acid or a salt thereof, an alkaline amine or
derivative thereof, or an alkaline salt of a weak organic acid.

S. A dosage form according to claim 2, wherein the alkaline organic substance is an
. amino acid, e.g. lysine, arginine, ornitine or histidine, or an alkaline amine or a derivative
25 thereof, e.g. N-methyl-D-glucarnine or trometamine

6. A dosage form according to claim 1 wherein the alkaline reacting compounds are
present in a concentration ofmore than 0.1 mmol/g city ingredients in the alkaline part of
the core material.

30

PCTISE96/UO161 WO96124338
31

R11 and RI2 are the saw or different and selected from hydrogen. halogen or alkyl and ailcyl

groups, alkoxy groups and moities thereofmay be branched and straight C1 -C9 -chains or comprise cyclic alkyl groups, for example cycloalkylalkyL

5

10. A dosage form according to claim I, wherein the proton pump inhibitor is omeprazole

or an alkaline -salt thereof.

11. A dosage form according to claim 1, wherein the proton,pump inhibitor is a pure
10 enantiomer of omeprazote or an alkaline salt thereof

12. A dosage form according to claim 1, wherein theproton pump inhibitor is
lansoprazole., one ofits pure enantiomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

0 13. A dosage form according to claim I, wherein the proton pump inhibitor is
pantoprazoje, one ofits pure enanliomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A dosage form according to claim 1, wherein the alkaline reacting core material is.
individual pellets intended for a capsule formulation or atableted multipleunit dosage
20 fOtTn.

15. Adosage form according to claim 1, wherein the alkaline reacting core material is a
tablet’

2 16 A dosage form accordingtoclaim 1, wherein individually enteric coated pellets are
compressed into a tableted multiple unit dosage form.

17. A process for the preparation of an oral, emetic coated pharmaceutical dosage form
comprising a core material that contains a proton pump inhibitor, one or more, alkaline
30 reacting compounds and optionafly pharmaceutically acceptable excipients having a water

. , S,S., ’

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISH}) UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PC.
’I

International Bureau

(43) Intei4ational Publication Date (10) International Publication Number
4 November 2004 (04.11.2004) PCT WO 2004/093875 Al

(Si) Jnternatlbnul Patent Classification7 A6IK 31/4439 ilyderabad 500 016 Andhra Pradesh(IN) PUR}NDER,
9/20 9P28, 9/48 A61 01/04 Kollkoncla [TN/[N1 7-1-27 Arneerpet Hyderhd 500016
Andhra Pradesh (IN). REDDY, Alleti, Sanjay IIN/INI

(21) Intern itlonal Application Number 7-1-27 Amc.rpt Hyderabad, 500 016 Andhra Pra&sh
PCTIUS2004/01 2132 (IN)

(22) International Filing Date: 22 April 2004 (2.04,2004) (74) Agents: CORD, Janet, 1. et al.; Ladas & Parry LLP, 26

West 61st Street, New York, NY 10023 (IJS),

(25) Filing Language English (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of naijonal protection available): AE, AG, AL, AM,
(2 Publication Language: English AT, AU, AZ, BA, BB, BO, BR, BW, BY, liZ, CA, CII, CN,
CO CR CU CZ DE,)K DM DZ EC CE,EG ES F!
(30) Priority Data GB 01) GE OH GM HR HUI IDI IL IN IS W KIl
340/MAS/2003 22 April 2003(22 042003) IN KG KP KR KZ, LC LK LR, LS, LI LU LV MA MD
MG, NMIMN, MW, MX, M7 NA, NT, NO, NZ. OM, PG,

(71) Applicants (forII designated Stases except US): DR. UG US UZ VCVN,
W 7-1-27 Ameerpet, Hyderabad, 500 016 Andhra Pradesh
(IN). DR. REDDY’S LABORATORIES, INC. [US/US];. S
200 Soinmirset Corporate Boulevard, 7th Floor Bridge (84) Designated States (unless otherwise indicated for every
water, Ni 08807 (US) kind of regional protection available) ARIPO (BW CiH
=- GM KF, LS, MW, ML SD, SL, SL,SIZ U(ZMZW)

(72) Inventors; and Eurasian (AM AZ BY KG K7,,MD, RU Ti TM) Euro-
licants (for US only): KOLUE, Ujwal, __ pean-
Diunu (IN/IN] 7-1-27 Ameerpet. Hyderabad, 500 016 RO, SE, S!: SK,
= Andhra Pradesh (IN) KRISHNA, Dlvi, Murall TR OAF! F RI CF CG C C GA ON OW
7-1-27 Ameerpet Hyderabad, 500 016 Andhra Pradesh ML SN TO TG
(IN) DIXIT, Akhulesh, Ashok [IN/IN]; 7-1-27 Ameerpet
Hyderabad 500 016 Andra Pradesh (IN) DESHMUKE, Published-
Abh1j14 Mukund 1 INfl 7-1-27 Ameerpet Hyderabad,, with international search report
500 016 Anduira Pradesh (IN) RAJPUT, Narayan, Daga before the expiration of the tune limit for amending the
[TNffl] 7,14-27 Amecrpct Hyderabad, 500 016 Andhra claims and to be republished in the evens of receipt of
Pradesh (IN) MOHAN, Mailatux Slvaraman [IN/IN]
7-1-27, Ameerpet Hyderabad, 500 016 Andhra Pradesh
(IN) REDDY, Manna, Satyanarayana (IN/IN] 7.1-27 F’ortwo leflercodes and other abbreviations, refer to the Guid
Ameerpet Hyderabad, 500 016 Andhra Pradesh (IN) ance Notes on Codes andAbbreviwwns appeanug at the begin
KUMAR, Muppa Klslaore [IN/IN] 7-1-27 Ameerpet ning ofench regular issue ofthe PCT Gazette

(54) Title: ORAL P{ARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING ACiD-I ABILII ACtiVE INGRFIXPNTS AND A WATER-SOLUBLE SUGAR DERIVATE, USE THEREOF AND THE SUITABLE PROCESS FOR MAN(WACTURThO TI-IBSE

(57) Abstract An oral pharmaceutical formulation in dosage form comprising and-acid-labile compound a Water soluble sugar and optionally organic base, use of that formulation for the manufacture of a medicament to inhibit gastric secretion and a process for the production aredescribed.-

41

WO . 2004/093875 PCT/1JS2004/01 2332

]NGREDIENTSAND PROCESS FOR MAKING SAME

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

5 This application claims priority of Indian Patent Application No 340IMAS/2003, filed on April 22, 2003, of which entire content is incorporated by reference herein S
BACICQROUNI) OF THE. INVENTION
Certain pharmaceutically active ingredients are acid-labile so as to create several
10 problems in formulating such acid-labile compounds into oral pharmaceutical dosage
forms because the acidic environment ofthe stomach. For example, certain substituted benzimidazole derivaiivs have poor stability. In particular, they would be rapidly decomposed and colored under moist conditions Or in an acidic to neutral aqueous solution. When these: compounds are formulated into a preparation for oral
15 administration, they-require special measurements to avoid contacts with gastric acid of
the stomach. One measurement most commonly used is to coat acid-labile compounds,
or its granules or pallets- with an enteric coating, which is insoluble in water under acidic conditions and soluble water under neutral to alkaline conditions, However, the material used in enteric coatings are acidic, which can cause the decompositio ofth
20 acid-labile compound. Such decomposition occurs even during the enteric coating
process, which results in the coloration ofthe surface bfthe core. In order to avoid such probln, an inert subcoating, which is not acidic, is often required between the core and enteric coating., which increase the complexity and the cost of the formulation manufacture process involving acid-labile compounds.
25 For substances that are labile in acid media, but. have better stability in neutral to
alkaline media, it is often advantageous to add alkaline reacting inactive constituents in order to increase the stability of the active compound during manufacture and storage.
In particular, substituted benzmudazole derwatives such as omeprazole and esomeprazole are not only unstable in acidic condition but also are not stable in, neutral 30.’solid state. Thus, in order to enhance the storage stability, an alkaline base such as sodium bicarbonate is added to the formulation, and/or the substituted benzunidazole derivatives are converted to their alkaline salts, which are usually more stable than the free species. It is also known that such alkaline base has adverse effects on patients who sufferliypertensioji heart failure, etc

wo zot4/e93875 CT/L182014/D12Z32

1. A stabilized pre-mix for use- in pharznaceuicai formiiJatona of acid-I" phaceuticl active ingredients, said pre-mix cnrisæigan admixture of
a) an cid4abi1e pharmaemtka1 active ingredient and
5 b) a water-soluble sugar dcrivative.
2. Thestabilized- premix of ciaim 1, further con prising phannaceuticufly acceptable organic base.
3. The stabilized pre-niix of claim 2, wbereirx said pharmaceuticolly
acceptable organic base is selecd from the goip consdng of meglumine, Iyine.
10 N,N’-dibcnzylethylenedianiine, cbkroprocain cbolie, diethanolaiine,
ehyendimine, procaiue and mixtures thereof.
4. The stabilized pre-mix& claim I, wherein said acid4bi1c
phannaccutical active ingredient is a substimted bzitnida2o1e derivative having the
general Ibrmula 1

R1
0 
tt

NH 7R3

What* A is aaop*Jonally substi*uted heterocycic grip R, R, R, and R are -
the same or and select- from among byd g ower*1ly1, lower aIkoy,
lower a oriy1xy, lower a xycarbonyl or halogen and k is or a lowerAlkyl
groç who= "lower" dtes 14 carbon atoms excpt comp,iznd oprazoIe, 5-
20 inetboxy-2[[(4-methoxy-3,5- di lhy1-2py nyl)n my1}1H-bmidazo1e
or the acid lahila compound is 2(2-d ylofi)su1nyl1’beiithidazol
S. The stabilized -prnüx. of claim 4, wteein said substitd
beiziznidazde derivative is in a free specl form
6. The stabi1iz pie-mix of claim 5, -wherein said substitd
25 benzimida1c derivative is selected froni the gup cosistkng of rab,r1e,
omeprazole, omeprazole, lansoprazole, IeUiopro1e,. caxal ithxlurs -
thereof

23

i_ -

d#liIl_._p.
WO 2OMffl4)387 PCTtU2UoflJi$2

r --Thm I Wb miubipr T
derivative is selected from Sroup consisting of mannitoh lactose, fructose, soitol,
xylitol, ma1todextrin dextrates, dextrins, lactitol and mixtures thereof.
8. The stabilized pre-mix of claim 3, whereln said acid-Labile
5 pharinaceutisal compound is esomeptazOle.
9. The stabilized pre.uiik of claim 8, wherein said water-solubleigar
derivative ia maumtol

10. The stabilized pie-mix of claim 9, wherein said".*rmmtkally
acceptable organic base
10 11, Anoral pharArtac^gicaI composition in a.solid dosage form. comprisirg:
b) a core comprising the stabilized pro -mix of claim 1, which is free ofbasic
substances;
ó) an subcoating costed on the core and
enteic coating coated on the subcoating.
15 12. The oral pbaac utic4onc*ition of claim 11, wherein said subcoatiig is chemically inert
13. The oral pbaxmaceu*ivai compositiom of claim 11 Wbatin said acid-
labile pharaceutraal compound is a sabstihuted b=&oidwole derniatmve havmg the giforula

R1

U
A_?HS__<

R6 NH]N(J

20

wherein A is an optionally substituted hterocyc1lc gmup, R, R, R3 and R4 are

S..

the same or di-ent and select from among hrlrogen, lower alkyl, lower aikoxy -CF3,

h13tH?CT/V520O4/012332

,1

phannceuticaL
1e. derivative is selected from., the group consisting of
esomeprazole, la isoprazole, leininoprazole, pantoprazole and

pharmaceutical c mposition of claim 11, wherein said acid-

17. The oral pharmaceutical co position of claim 11, wherein said water-
soluble sugar derivative is selected from annitol, lactose, fructose, sorbtoi, xylitol,
maltOdextrin, dextrates, dextrins, lactitol an mixtures thereof. S
10 . 18. The oral pharmaceutical co position of claim 17, wherein said water-
soluble sugar derivative is mannitol.
19. The oral pharmaceutical omposition of claim 11, wherein said
subcoating layer comprises one or morew ter soluble or insoluble polymer substances
selected from the group consisting of sug hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl S
15 methyicellulose, hydroxyàthyl cellulose, olyvinyl alcohol, providone, pOlyethylene
glycol, poloxarner, ethyl cellulose, gelatin zein, polysine, polyarginine, polyglycine polyvæiylpyrolidine, vinylacetate copolymer and inixturesthereof.
20.. The oral pharmaceutical composition of claim 11, wherein said enteric
coating comprises a polymer selected from the group consisting of hydroxypropyl
20 metliylceltulose phthalate, zen, cellulose acetate phthalatc, polyvinyl acetate phthalate,
methacrybe acid methyl esters/niethacrylic acid copolymers, carboxymethylethylcellulose, hydroxypropyl ethylceflulose acetate auccmate, acrylic acid polymers and copolymers, and mixtures thereof
21. The oral pharmaceutical composition of. claim Ii, whih her
25 comprises a pharmaceutically acceptable sutàctant
22 The oral pharmaceutical composition of claim 21, wherein said
pharmaceutically acceptable surfactant is selected from the group consisting ofsodium lauzyl sulfate, docusate sodium, poloxamer,, polyoxyethylene stearates,polyoxyethylene sorbitol esters offatty acid, and mixtures thereof
30 23 The oral pharmaceutical composition ofclaim II, wherein said stabilized
premix includes 30-0% ofthe acid-labile pharmaceutical compound and ofthe sugar alcohol, by total weight ofthe premix.
e) 24 An oral pharmaceutical composition in a solid dosage form
comprising-
25 .:

40

WO 2OO4J0387 PCT1US20041012332t7

Lsulfigjl-lH-benzimidazole;
or the acid labile compound is 2-[(2-dimethylaminobenzyl)sunyl].benzimidazole.
31. The oral pharmaceutical composition of clan 30, wpxein said
substituted berizimidazole derivative is in a freed species form.
5 32. The oral pharmaceutical composition of claim 24, wherein said
substituted benzirnidazole derivative is selected from the group consisting of rabeprazole, omeprazol; esomeptazole, lansoprazole, iemirioprazole, pantoprazole an mixtures thereof,
The oral pharmaceutical composition of claim 24, wherein said
10 pharmaceutically acceptable organic base is selected from the group consisting of
meglumine, lysine, N,Nberizylethylenediamine, chloroprocain choline, diethanolamine, ethylenediamine, procaine, and mixtures thercof
34. The oral pharmaceutical composition of claim 24, wherein said water
soluble sugar derivative is selected from mannitol, lactose, fiuctose sorbitol, xylitol,
15 maltodextrin, dextrates, dextrins, lactitoi and mixtures thereof.
35. The oral pharmaceutical composition of claim 273 wherein said acid-
labile pharmaceutical compound is esomcprazole.
36. The oral pharmaceutical composition of claim 35, wherein said water-
soluble sugar derivative is mannitol,
20 37 The oral pharmaceutical cornpsition ofclaim 35, wherein said pharmaceutically
acceptable organic base is meglumine.
38. The oral phrmaceuticai composition of claim 242 which further
comprises a pharmaceutically acceptable surfactant
39. The oral pharmaceutical composition of claim 33, wherein said
25. pharmaceutically acceptable surfactant is selected from the group consisting of sodium
lauryl sulfate, docusate sodium, poloxamer, polyoxyethylene stearates, polyoxyethylene sorbitol esters offatty acid, and mixtures thereof
40. A method ofinhibiting gastric acid secretion comprising administering to.
a rnaithnal in need of, treatment, an effective amount of an oral pharmaceutical
30 composition of claim 24.
1) 41. A method of Inhibiting gastric acid secretion
CIDMpnsn administering to a rnarrunal in need offreabnent, an effective
amount ofan oral pharmaceutical composition ofclaim 11.

27



May 9,200

IC)

EXAMPLE 10 11. Medicament according to claims ito 10, characterized
in that the reactive intermediate layer forms a gel-like layer

[0112] Combination Preparation Omeprazole and with penetration of protons through the outer layer.
Diclofenac 12. Medicament according to claims 1. to 11, characterized
[0113] Capsule Formulation C in that the reactive intermediate layer possesses a thickness

[0114] A capsule contains 210 mg DicloLenac pellets cor from 5 to 30 urn
responding to 75 mg Diclofenac Na and 160 tug Omcpra 13 Medicament according to claim 1 to 12, characterized
ok pellets corresponding to 20 mg Omeprazole. The in that the gastric Juice resistant outer layer in (c) contains
Diclofenac pellets as well as the Omepraiole pellets were Eudragiti 1_100-55, Eudragitfi L100 hydtuxypmpylmeth
produLed according to the method of production according ylcellulose phthalate (HPMCP) and/or cellulose acetate
to Example 6 phthalate (CAP)

[0115] Capsule Formulation D 14 Medicament according to claim 13 cbaractcrizcd in

that the gastric juice-resistant outer layer contains pharma-
[0116] Capsule contains 420 mg Diclofenac pellets corm ceutically acceptable antiblocking agents, dispersion agents
sponding to 150 mg Diclofenac-Na and 160 mg Onmeprazole pigments and/or colorants
pellets corresponding to 20 trig Omepra7ole which were 15 Medicament according to claim 14 characterized in

produced according to Example 6. The Diclofenac pellets that the antiblocking agent is talcum. were produced according to the method given in EP 0 348

16. Medicament according to claims 1 to 15, charactet-
808 ized in that the gastric juice-resistant outerlayer has a layer
thickness from 20 to 60 am preferably 30 to 60 um
1 Stable medicament for oral administration which corn 17 Medicament according to claims 1 to 16 which
POSeS comprises

(a) a core which contains an active ingredient selected (a) a core which contains an active ingredient selected
from Omeprazole, Lacisoprazole and Pantoprazole from Omeprazole I ansoprazole and?antopra7ole
w together with customary pharmaceutical adjuvants, together with mannite and hydroxypropylcellulose as
(b) an intermediate layer applied onto the core, and adjuvants without alkaline additives,
(c) a gastric juice resistant outer layer, characterized in (b) a reactive intermediate layer applied on the core with
that a reactive intermediate layer of a gastric juice- a thickness from 5 to 3L) pin of Eudragitfi 1.100-5.5
resistant polymer layer material partially neutralized partially neutralized with sodium hydroxide to a pH
with alkali with cation exchange capacity is present in range of ca. 3 to ca 70, and
(1,)

2 Medicarnent according to claim 1, characterized in that (c) a gastric juice.resistant outer layer of Eudragitfi
the alkali is selected from sodium hydroxide and potassium L100 55 with a thickness from 30 to 60 Am.
hydroxide 18 Medicament, according to claims I to 17, character
3. Medicament according to claim 1 or 2, characterized in ized in that the reactive intermediate layer is formed as a
that ate pharmaceutical adjuvant is selected from mannie plurality of single layers
and hydroxypropylcellulose 19 Medicament according to claims 1 to 18 character
4 Medicament according to claims 1 to 3, characterized ized in that the gastric juice resistant layer is formed as a
in that the core additionally comprises a tensido. plurality of single layers
5 Medicament according to claim 41 characterized in that 20 Medicament according to claims 1 to.19 character
the tenside is selected from sodium lauryl sulfate sorbitan ized as that the pH transition at the border of the gastric
fatty acid ester and polyethylene sorbatan fatty acid ester juice-resistant outer, layer to the reactive intermediate layer
6 Medicament according to claims 1 to characterized is formed as a gradient.
in that the core is present in the form of pellet cores tablets 21 Method for the production of a stable medicament for
microtablets or as a granulate oral administration according to one of claims 1 to 20,
7 Medicament according to claims 1 to 6 characterized characterized in that
in that the gastric juice resistant polymer layer material as
the reactive intermediate layer is partially neutralized to a (a) a moulded article is formed as a core which contains
pH range of ca 5 5 to 70 preferably 55 65 as active ingredient selected from Orneprazole, Lano-

soprazole and Pantoprazole together with customary 8 Medacament according to claim 7.. cbaracterued in that pharmaceutical adjuvants, the partially neutralized gastric juice-resistant polymer layer

material is selected from partially neutralized Eudragitfi (b) an intermediate layer is applied onto the moulded
L100-55, Eudragitfi L100 hydroxypropylmethylcellulose article and
phthalate (NPMCP) and cellulose acetate phthalate (CAP)
9 Medicament according to claims 1 to 8, characterized (c) the moulded article coated in this manner is laminated
in that the reactive intermediate layer additionally comprises with a gastric juice-resistant layer, characterized in that
an emollient a reactive intermediate layer of a gastric juice resistant
10 Medicament according to claim 9 characterized in layer material partially neutralized with alkali with
cation exchange capacity is of applied in (b) that the emollient is selected from triethyl citrate,acetyltri
ethyl citrate acetylated moaogycerides, propylene glycol 22 Method according to claim 21, characterized içi that
nd polyethylene glyola the gastric jui_re tilymer layer material is partially

CAP1TULO 2: FORMAS SÔUDAS CRALES

B) omprtm1d0s rnastzcables
Los comprimidos masticables destinados a ser fragmentados con los thernc
0sterior tragados constitUyen una alternativa en Ia administracion de t
iacOS en pacienteS que plantean dificultades pÆradeglutir los comprimidos en
Como base diluyente se utiliza normalmente el manitol, ya que tiene una sa
 : agradae (aproximadarnente un 70% del poder edulcorante del azücar), prop
se frescor y puede enmascarar saboresdclona esagradables. AdemÆ
hcho de no ser higroscopico le convierte en el excipienLe ideal para preparar co
primidcs rnasticablesque contengan fÆrmacossensibles a Ia humedad. El mant

1

1 puede liegar a constltuir un 50%: del to.a1 de Ia formulacion y, en ocasones p

de sustituilSe total o parcialmente per otros edulcorantes corno el sorbitol. La l
1 tasa, La dextroSa via glucosa Estos comprimidos sueten incorporar asimismo IN
sitI r vo de cacao y otras sustanciaS aromaticas, no requieren la presencia de disgreg3n
i ya que los dientes realizan Ia funcion de desintegracion pero contienen una p
pidn orc relativamente alta de aglutinantes. Sc preparan por granulación hUm
y utilizando fuerzas de compresion moderadas Al Entre los farmacos presentado

esta forma destacan los çreparados vitammiLos los antiacidos algurios irh
. mInticos y antibiOticos y ci dcido acetilsalicilico.

11 C) Coinpriinulos efervescir u_s

Los comprimidosefervescefltes son disenados para conseguir una rpid

I

- persiOn en agua con Iibera..ion sirnuitanea de dioido de carbono, pre ia a SU
rnstracion Se preparan per compresion de los componerites activos junto CCII
c!as de Æcidosorgªrncos,.cbmo ci cftco o el tamIrico, y un carbonate. habitual,
- bicarbonate sódico, aunque tam.biºn pueden utilizare los de potasio, ca1CiC
nesio o lisina, con ci fin de e itar ci aporte de sodio Cuando ci compnrrudo se
en contacto con agua se incia In reaccion quirnica entre ci btcarboritO LI
para formar Ia sal sddica de este dcido con producci.6n de dióxido de carbOm Iql
reacción es bastante rdpida completmndose en un miriutô o menos. La ecl
cencia ademas de contrinuir a una rapida disgregac on produce ma
agradable que enrnascara ci mal sabor de algunos frmacos.
- Estos comprimidos pueden preparase par itranulCción hUmeda 0 seCa
caicr. En ci JTimercasose orocede a In prcplriclon pot separad de dos

que contengan los compone’ites acidos v basicos re,spectl% ’un o bien pore1

iLL 4

4.)AR7E 1: 1ORMAS FARMu11CAs.

convencional, pero empando agentes humectantes aicohólicos, coino el e’t

iisprqpanoI, incapaces& desencadenar Ia reacción de efervescencia. La fj brrequiere el mezcI-& en seco de todos los-componentes de la formuI 6rjorando ci ÆcidocItrin su forma monohidratada: Los polvos mezcja jentan para liberar el aama4e cristalizacjóri del Æcidocitrico, Ia cual actüa c

nti granu1ante Obviamme, para su total disolución, deben emplearse 1ubrj sblubies, come los poIietnglicoIes. Como edulcorante de Ia formulación se itilizarIa sacarina, ya que1 azikat es higroscopico y conflere tin volurnen e1e alcomprimido. En geura1, se forrnulan come comprimidos efervesce
ilgdsicos,.descongestivos. ntihistammnicos, suplementos de potasio y antiÆcjç Dado que este tipo de crmprimidos es muy sensible a Ia humedad atinosf deben tomarse precauciwnes en su acondicionamiento y envasado; se recijr los tubos metÆlicos conapade pl6stic0 que incorpora sustancias desect
)ttuaimente gel de sifice. x.1 envasado individual en blisters de aluminio y 131 termosdllados que gaiiiccn Ia hermeticidad.

J ensayo de disgregaciOn, para este tipo de comprimidos, exige La disgreg Etotai, previa Iiberación burbujas, al caba de cinco minutes de situar ci co iidóen-un vaso de precmiitado que coritenga 200 ml de agua a 20 A- 5 -C. L iai6ædebe repetirse ccmseis unidades.
Cmprimidos multicapa

Un-comprimido multicapa estÆconstituido par diferentes granulados, dispuest sobre otro en varias capas paraielas obtenidas par precornpresidn ci conjun *5oietido a irna compreón final para dar lugar a un comprimido estrªtifica iitilizan para incorpora en un mismo coinprimido sustancias incompatibIe ao qufmicamente, come por ejemplo ci clorhidrato de fenilefrina y ci Æcidc tbiCornezc1ados con paractamol, a bien para producir forrnas de acciOn pro. Oda. Para producir este tpo de comprimidos se requieren mÆquinasde com Weseciaies, ya descritas en el apartado 2.2.8.

cflprirnid05 vaginales

LcnprimidoS vaginales estÆndestinados a disolverse y liberar lentamente Øl Pactfvo en la cavidad vaginal. Su forma suele ser ovoidea para facilitar su *en la vagina. EstÆnideados para ejercer bien una acción local sabre Ia

,Z11dainentaJmente en ci tratamiento de infecciones con agentes antibacte- fi1ngicos, aritisØpticc a astringentes, a bien una acciOn sistØmicä, como _1de los esterojdes En 1_= forrnulacidn debexi utilizarse exckzsivametne cxci- Uties, coma La gluco y la lactasa, par ejemplo, y, para evitar Ia destnjc-!0rabacteriana,deb tarnponarse a ui-i pH ÆcidoprOximo al fisioJ6giG0

2

lGURA 2.25. Esquemas de los rnezckidores a) de cinta, b} doble sigma,c) dobe Coro an

y d) rotocuboide.

110 1 PARTE I FoRMs thmc.s -

las, mediante
La humectacjón del polvo mezclado tiene.por objetivo conferir a las partf Ia adición de uii disolvente, unas caracterfsticasde

que adhesividj
tidad

sea

de

posible
disolvente

la obtención
que se

de una masa adecuada Para Ia granulÆcjon.La ła
tin exceso de humedad

adiciona constituye un factor decisivo en esta etaj
da Para
darfl lugar a La adherencia de la masa a Ia malla empI formar los grÆnulos

una humedad y prolongara el tiempo de desecaci6n. Pore! caiit
proporcin de polvo.

insuficjente
Aunqüe

prdducirÆun granujado friable, con una elevaj
leza de los

ii cantidad de humectante depende de la natil
- den establecer

componentes y del tamaflo de grÆnulodeseado y, par ella, no se put
dida entre

normas generales, una proporción adecuada suele estai compre
- las propiedacfes

l/Sy 1/10
de cohesion

de Ia cantidid de sólido que se va a granular. En función d
- se realizarÆ

de los componentes del granulado, la humectacj
solucion del

utiljzando
aglutinante

exclusjvamente un disolvente de humectacjón a hien un
una humectacjón

en dicho. disolvente. En cualquier caso, Para garantjj
mización. Atinque

homogenea
ci

de la masa, la adicjOn debe realizarse mediante ato.
lugar fundamentalmente

aumento de tamaæo de las partIculas al aglomerarse tiene por acción de Ia pelfculÆde agente aglutinante sabre ellas, a ella tambiØn fonnacia

-iculas sólidas son

puede contribujr otro segundo mecanismo silas par(.
una disoluci6n

solubles en ci solvente de grÆnuiacjo.En este caso Sc produce
thente durante

parcial
el

que da lugar a un-solución saturada del sólido; posterior;
ma puentes sóiidos

proceso de desecación, se produce una recristajjzacjón que for-
Tnulado.

entre las partIculas, los cuales confiejen consistencia al gra-

La preparaCiói del granulado puede reatiZatse por via seca o hümeda. se.
que se emplee a no la adicion de un disolvente tin caso particular de esta ul

es la pelletizaCiOfl que angina conglomerados de partiCUlaS de forma mas
csf&ica y mas densoS que los forma en l graflulaciofl conveflCloflal - Exczpiente Liqwdos

FÆnaco

A) GranulaciOn par via hwneda

-

La figura 226 recoge un esquema de las diferentes et que deben r’ q

se Para obtener Un compnmidO per granulaCion humeda Inicialmente se 1IC Pulvertzación Mezciado

cabo los prOCeSOS ya mencionados de pulverizaciOn y posterior mezclado co

Lubricarne Aglomeracionj

nos excipientes, entre los que se incluyefl thluyeflteS disgregaflteS aglUttfl Compnm + Tamzacrón

coectores, para obtener una dispersidfl homogflea entre Øflos. AdemÆS - -

-

’ ción del granulado par esta tØcniCa impica la realiZaCid de las siuieflteS o
a. - HumctaCiôfl del.polVO mezclado. . - -
- --

Compresi
Secado

- GranulaClOn del polvo humectado -

- - Desecacidfl del granulado. . ----

- Mezclado

9Tan L - DobletamizaciOfl. -

- - 2.26. E del el proceso decompres,on a parfir de tin granulado fgranujacon humedaj

- -

- I - .- - --

uce

:ra

. . . .

. .. .. . 11111---,"."’Il

ciiente mezdado
16

FIGURA 2.27. EsquemQ de un mezckjd pkcnetoriO empleodo en el pioceS de humectac

- :

ropiamente dic

La grafli!acL0n p ha consiSte en sorneter la masa humeCr
una presiófl mecÆrnca.que fuerZa su Paso a travdS de una superficie perf0

tamiZ, de una determinada abertura de maim, Para obtener unos pequefios

dros que constituYen ci granulado. El tamaæo del grÆnUlOy, en conseC11
abertura’de

malla que se debe se

estÆrlcondiciOflados por el tamaæ

del

compæmido se dispone de tablas que Penn la elección del tamiz mÆs
piado.
Es aconsel able que la malla del tarflil sea de acero inoxidable para eV cesiOn de jones metliCOS que podrian alterar la formulaciófl. Esta opelaClO

de realizarse mediante distifltoS tipos de granuladOres. los rnÆsutilizadoS

cuales son los de tipo oscilante, que es constituidos por barras metdl
lelas dotadaS de un movimieflto de vaiVdfl que obliga a la n-Iasa humeCtada

a avºs de un tamiz semicilifld0 (figura 228). dando lugar a grÆnul° dt

pequeftO tamaæO,poroscS y de su relativamente lisa. Otro tpode

dares son los rot en los que la inasa humeCtada es farzada a paS de un tami ejerciefldo presidfl mediante un rotor de patetas. El granul3d

nido suele ser mÆscompact0 y de mayor tafliaflO que el elaborado COT1 135
ladores oscilanteS. En general. la cal del granulado varfa de acue0

caracteristiCas del equipo empleado modelO abeUra de malla del t3 eercida, velodad de rotaCi0fl u oscilacones etc.

- 4

r-A

Entrath

Mafla o tamiz

CoIecor del granulado

FIGURA 2.28. Esquemu de un gronulador oscilante.

Una vez obtenido el granulado, se procede a su desecaciOn con objeto de eli..
minar el exceso de humedad. El grado de humedad considerado óptimo es del 2-3%, aunque dependerÆ’encada caso, de las caracteristicas particulares de los

omponentes incluidos en la formula. En este sentido, para deterniinar el punta ftnal del proceso de secado, es importante conocer las humedades de equilibrio de

los componentes mayoritarios del comprimida. En el caso de fÆrrnacossensibles a La humedad y que, par tanto, requieren una desecacidn profunda, deberÆnemple-rse excipientes con baja humedad de equilibria.
En general, -se recomienda que el proceso de secado, cuando se ileva a cabo por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad Øflflzca y la formaciOn de una costra exterior que impida la evaporación del disol-Itesituado en el interior del granulado. AdemÆs,en los granulados que con az1cares a colorantes, esta precauciOn evitarÆla caramelizacidn y ci ma-

ten diferentes sistemas para Ilevar a cabo la desecación del granulado El
fl estufas a armarios de desecacjOn se utiliza con frecuencia, aunque este
fliento presenta algunas desventajas importantes, coma son la larga durª-Proceso, la migraciOn del material disuelto hacia la superficie del lecho de

IS del granulado, debido a que el soivente se elimina solo de la parte mÆs al, y la frecuencia con la que se agregan las partIculas del granulado como

ncia de la formacin de puentes sdlidos entre su4 ptmtas de contacto.

S

I

CAPITULO 2 FORMAS SOUDAS ORALES 113

ijn todo a1ternath0 para secar eigrarnilado es utilizaciófl de equipos de lech,

idO, los cuales son mtich0 TnÆS rÆpidOsy consigtlefl inanteflet separadas las part

asdel granulado duraflte el proceSO de secadO, redUCind0se los problern5 de agre.

oació1 y de graC inter, del so1UtQP0S sisteitlas de desecaCiófl uti1iza

son las radia0S jnfraflOj35, la radiOfreCUea, el vaclo y las microondas.

lJna vez realizada la de del granulado. Øste se somete a una doble tamj

dos

zaci para obtefler la fracCiófl granulom rica rnÆSadeCuada, de acuedO con

taitia y peso final del compr id0. A eceS se requierea etapa previa de con.

inuCiófl para obtefler un tamaæominOr de la part del granuladO obien pan

osegUir, la c16de los granulados adheæd0 La operaciófl e realiza

con un sistema de tamices de abertura de in igual o,mÆS&ecuefltemente,m

i emp1ead° en Ia fase de granUlaci y otrp tamiz mÆsfino para separar el polve J

que pueda contener el granuladb. El tamaflO de partICula del granulado mÆshab

wal para la compresidfl estÆcompr ddo entre 350 y700 aunqUe es aconS

la existencia de una pequena prQpOrCiOfl de finos, cu.yO objeto es consegiT ja,unblemej0 llenado de Ia matriz o cªmara de compreSiófl y reducir al ininirnO la incl

sid de aire. equiere, con otros e
El grnuId0 obtenido se mezcla. si se

rxcipientestal

como lubricantes, reguladores de flujol disgregafltes y corrct0res, pr.ocediØnd

resi ciOfl, a suCOmP°

a d COnti
Los inetodos conVeflC10na’ e graflUlaclon preseætanel ncoflVen1te de

lentos e ncluir varaS etapaS independientes para su realizaciófl. por ello. se b

desar00 metodos alterflatjvos de granulacion hmeda capaceS de realizar

granulado en una nica etapa.
Una de los mØtodos desaf101iados es la grw!UlaCiOhi por at

onentes de la

izaciOfl (SP

- fóula.(d11uYeflts aglutiflaflt dis

- Los sólidOSC
Drier), en la 111
gantes...) se suspenden en un vehicUiC adecUado a su nLU’ -
tituyefl de un 50 un 60% de la suspeflSi y se mantieflen en constante agita

para asegUrat una distribUC homO La suspension se bombea mediant

sistema de atomiZacbon a una cÆmaradonde cirCUla una coreflte de aire li

fla el disolvente y los sóIidoS caefl al fondO de la cÆmaraen
un granulado seco y esfØriCo, cuyo diÆmetro El calor elimi (10-250 pm) dependerÆdel fiuj0

la velocidad de atomiZaCió La prinCipal ventala del proceso es la corta dur3

del secadO y, en consecUea la minima expOSiCiófl del produCto a Ia acció&

calor, lo que hac ci mØtodo adeCuado para produCtOS sensibleS a este fact0

este sistema se obtiefien granuiados porOSOS de forma esfØrica que tienen mUY

nas propiedades de ujo. Una de sus principales aplicaCiofles es-la elabOr3c

los denomiflados exciPiefltes uniVetSa5. ütileS tras la incoOraC1 del p

pio activo, y los lubricantes paraIn compreSiófl directa. No obstante, si el f

es estable a la tempematu y en los soiventes

ra

utilizados, puede obtenerse

nulado incorpOrando direCtamte en estoS excipientes ci priflCiPio acti’°

La tØcnica del lecho fl desCrita por Wuster, pa el mezclado. la deS

imid05 tiene aplic-acidfl tam90"’biØn en la g
y el recubrimieflto de compr

AFORCAS

Ænieda en unasolaetapa. Los componentes, incluido elprincipio active, ell na de polvo fino, sesuspenden en una corriente de azre dentro de un czhndr clumna cónica, prodündóse el mezcladô. A continuación,se atomiza una sc ci6n adhesiva en la misma cornente de air; de forma que el aglutinante agrega rtkii12siiiiØiitras se eva,ora el solvŁnte.En ocasiones, el fÆrmacbpuede adic

æarsejuntà con la solución aglutinante, aunque es mÆsfrecuente su incorporac oi,ó con el resto de los coinponentes. Los parÆmetrosque afectan a Ia calic i grnulÆdoobtenidoincluyen variables tales como la cOncentracidn y tipo aglutinante utilizado, el lIquido de granulacidn, Ia velocidad y temperaturadel a

qüe Thaidifica el lecho de partfculas y la presidn utilizada para atomizar el liqul.de ranulaci6n. La figura 229 recoge un esquema de un equiode lecho fluido p Iaobtención de granulados. -

Flltros.j

FiGURA 2.29. Gronulador de lecho fluidó.

Este mØtodo dinÆmico,a pesar de sus indudables ventajas respecto a los mØto-

tradlcionaies, especialmente en Ia que se refiere al tiempo de duracidn del pro- la temperatura utilizada, presenta algunas limitaciones derivadas del dcc- - rasivo debido al constante roce interparticular, Ia aparición de cargas -- - tticasy el continuo contacto de los componenetes con ci aire, lo cual en cases puede afectar a su estabilidad. No obstante, esta ültima IimitaciOn 1r evitada utilizando algün otro tipo de gas inerte en lugar del aire. Jan diseflado Otros tipos de granuladoresprogresivos, come son los de pai-
que hay numerosos modelos. Par ejemplo, los granuladores/mezcladores elocjdad (Diosna, Fielder), inicialmente disenados sOlo como mezclado-.constituidos por un recipiente que contiene un eje central con -tres pale- dasque se mueven girando en ci pIano horizontal y tin sistema de cuchi-

an en elpiano vertical (figura 2.30). -

LI

Motor

/ 0

pulelas:

FIQURA 2.30. Esguerno de un or de alto veIo&ad.

Los compoflentes que van a formar parte del granulado se rnezclan en una e
inicial per acciofl del giro de las paletas y a continuacion se aflade el liquido del nulaciO, cual se mezcla con el poivo ayudado tambiØn por este sistema de pa

giratOrJaS. Cuando la masa estÆadecuadamente humectada se conecta el sistema

toiio de uchillaS cuyo objetiVO es romper la pasta para producir el granulado.

La granulaC5fl pot ia hütneda presenta algunaS ventajaS entre las que 4 can una inejora de las propiedades de flujo del poIvO una buena cchesiOn cntZl

partiCUlaS la revenCión de Ia formaCiOfl de polvo y la hamogefleidad de11

la de polvos.

Sin embarg9 tambiØfl plantea alguflOS inconveflientes derivadoS de Ins n
rosas y largas operaci que debeil realZarSe, el elevado consume de efle

los altos requerimiefltos de mane de obra.

4.
H) pdletizaciófl

iOn Para alguflaS apiiCaCi0n puede set deseable recurrir a la pelletizaC0?q

dimiente estrechamente relacioflado con Ia grnulaCiOfl per via hümeda. q?
de definirse come un procesO de aglotneraCiOfl que convierte los polvOS
OS nulados de fÆrmacosy excipiefltes volumifloSoS en unidades pequenaS. Ld0 de forma o menos esfØrica y de fiujo libre. denomifladas pellets. La importana de los pellets en ci disæoy desartOflo de formas far
se ha incrementadc significati mente durante las ültimas decadas, esPe

rmulaCiofles de
te en el campo de Ins fo ófl controlath.

1

116 PARTE I: FORMAS FARMACtUTICAS. 1
la compactacj,

Los procedjmjentos
el
mÆsutilizados en la pelletizaciOn son Ia agitacion ro recubrimjeo y la-encapsulacjon: - -
deTreund,

Uno de
que

los equipos
constituye
mÆshabituajes para la obtenciOn de pellets es Øl gran el prototipo de los granuladores-rot0jj05 yen ela. polvo

nulación

rnezclado

(figura

se

2.31).

afiade
La

a

base

un recipiente donde se humecta con el solvente de
velocidad, de forma que

del recipiente es un disco rotatorjo que gira la fuerza centrifuga obliga a

en los bordes del rotor, mjentras
a mantener la masa hume lasparedcti ’ray posterior redondeaje0

es estÆticasdel recipiente provocaji la
esfØrica. Posteriormente

de la masa Para formarpelle,s de forma mÆsa
entrada de aire cajiente. Esta

los pellets
tØcnica

se secan, en el mismo recipiente, mdjte
mizacjon del Iiquido de
tambiØn perinite recubrirlos mediante la. recubrijnje0 sobre los pellets en mcvimjento

at

- FJGURA 2.31. Esquemq de tin graiidardE-FrØund uilizado pora Ic pelletizQcIdn

Pfros s,istemas empleados e la.pell Un esqucma de:e,-U.’zaci,6n incluyen la extrusiOn/esferoni-

6fl por atomizac

cuyo
iOn

proceso
- -

se-

recoge
. .

en -

Ia
-

figura 232-

j Ia desecacion y con

I T 0 0

Polva - Amasado Filarnentos Minigthnt.jlos -
GURA 2.32. Diagramae5quefico de tin proceso de exlrtisonJesferanjacón

mom

I.

CAP1UL6 2 foRIS SOMAS ORAIfS 117

POT via seca

Cuan° los comPOfl tes del cornpr1mldo son sensLbles a la humeda& no sopor
’ tall tePets

altas durante el sØcado o son excestVam te solubl en losilqui
dosde humecthl utilizad0), ademÆs’poseen suficientes propiedades cohe

Sly Ie

recurre a Ia vza seca para formaT el granulado Este mØtod conoci COfl el nombre de "grafl\J1aCi POT doble comPreS" noes muy utiL
r.taad° y

coesquem
dos etapas la comp’esi&1 y elAl itur otaThz0. Un
cedimiento se recogØ en Ia figura 2.33.
de este pro

- Oran°
Excipentes

?n1verz’°’ ZCdO

AgIomCraaOn
LubTicante

Cornpresion
COmPndO

0 j

FGUKA 2.33. Etcp S del pcpcesO de compre51 a partir de un granulada (granulaC p

seca).

Las dos tØcnicas. mÆsimportaflt para realizar este tipo de granulactfl1 bnquetead0 o slugging, y la comPactacó por rodilloS, En ci bnqueteado

prime directamete ci polvO constituido por la mezcla del compoflentC a

diluyeflte (si Ic re, y parte del l’ubricaflte, de los cuales al me-nos

rÆtener propiedades cohesivas. Si no es asi, puede adicioflarse un agluti

seco, del tipo de la poliviflulPi ohdofla La obtecidfl de las briquetas C

maquiflaS de comptimir excØntricas, que permitefl alcanzar presiones e1e

Tcm2),k1Pa5 con un juegO de matrices de ran diªmetro (22-2,5 c

zones pianos. El matrial en polvo coniefle una græcantidad de aire. e

118PMm I FoRts FARMAcELJTiCAS -

res

en ci
serÆn

proceso de co npresjon. Cuanto mÆstiempo se deja que Łsteaireescape,. lascaracterfslme de Ia briqueta, o slug PóiŁiiarmente, -fracturan en un mohno las briqueta

ó meterse a unà doble

de conmnuc6n para obtenei el granuIad, ci Cual de tamizaci6n para coæsegwj EL rendimiento deli uæaithfórjddJØ tan2afio

pactación. En esta -tcnica,

operaciOn se incrernenta cuando se usa ’i&odo-de CO
toruiflo sin fin, a pasar
ci polvo quese ha de densificar es forzado, mediante entre unos rodillos de acero quegiran en sentido izwerso
y facilita la eJ

tiendo al producto a gran presion, sorr 10 quØ Promueve rninación del aire in Dc ’aIa cómpactacjon

ran dureza que se

esta forma se obtiºnŁuna placa comprjmjda fractura posteziornje mediante unmc,ij zgar ann granulado uniforine triturado que da de pequeflo tamafia. EntrØ Jos s diiponibres, destaca molmoscompa(dc

uai se recoge -en

parsu utilidad y rendimiento el ChiJsogor, un esque la figura 2.34.

FIGURA 2.34. Esquenta de Un campoctodor Chilsonator.

pesaide
Y Ia

las
posterior
ventajas derjvadas de Ja simplicidad del ptoceso, que evita la desecacjón en La granu1acj6 par via seca Se produce flCflttdad

J!excesjvas

de polvo y finos que deben ser reciclados. Por otra parte, veces, las an,,.,--el tiempo requeridas

de para conseguir La cohesion de ciertos materiales, disolucjón -

de uniOn entre particulas paraforinargrdnzdos opellet.
- Culas

procesos

del polvo

de granulacj0 o pelletizacjdn deben formarse uniones lo suficientemente

_ fuertes como para evitar su rup- I I

ICAPFIULO2 FORMASSOUDAS ORAIES %

a y n,antener durante las siguienteS operaclofles y rnanlpulaClOfleS alas que

atuersOmet1dO, Ia integridad del granuladoO los pelleis forinados A continuacii ji scribefl los mecanlsfllos mas irnportaflteS responsables de Ia urnón entre p

del polvO as

on y cohesion POT acCiOfl do peilculas liquidas inmOvth

Fuerzas

La hurnedad

de adhesi
presente

en el polvo forma una fina capa jnmóvil que dis
nuye Ia distanCia entre las partIcllIaS y awnenta el area de contacto e

ellas. En coflSeCUea, las fuerzas deuniat fl interparticulares, tales co las de Van der \Vaals, que son proporcioflales al diªmetro de la partIcu1

inversamente proporCioflates al cuadrado de Ia distanCia do separación verÆnincrementadas. Este tipo de fuerzas tiene especial importaflCia en granulados obtenidoS par via seca ya que, al someter Ia masa a presión

incrementa el contacto entre las capas de adsorCidfl, con lo que dismim Ia distaflCia interparticular y aurnenta su contributhdfl a Ia cohesiOn final
granuladm.
- FuerzaS inrerfaciales y presidn capilar par acción do peilculas liquidas flu les. Duraflte Ia graniilaciófl y pelletizaQOfl p& via hdiTieda se adicioiia

mezcla de polvos in liquido que forma tambiØfl peliculas móviles que dear’ las particUlas. La figura 2.35 muestra las difetentes forrnaS de dü ’buciófl del agua entre las partiCUlaS propueStas par Conway-Jones (19

I-

FIGURA 2.35. DstribuCiófl de las pecuIcs mviIes de ngua entre las porticUtC -

Estos puntoS de uniOn hümedos son estructuras temporales ell’ nulado hdmedo. va quo dste serÆposteriormefite secado. Sin embarV

120 PARTE I FORtAS FARMACEU11CAS

I

txtuyen la base de los puentessOlidas formados par los aglutinantes ej tes o par los materiales que se disuelver’ en el lfqUido de granu1acio PueI21es sOlidos. Pueden formarse par fusiOn parcial de algiin compo endurecimjentoo ni

dOn consolidacjOnde los agluitipantei o bier’ par Ia cristj de sustancjas disueltas en el lIquido do granulacion. El sŁgundàrj

de

nismo es el xnÆsfrecuente cuandoSe incluye un aglutinante en ci soh humectaciOn ya que al proceder al secado, y unavez formados lospj

taliza

tes llquidos mencionandos anterionnente, ci aglutinante so endurece o formando puentes sOlidos que unen partfculas. Par otra partj

nentes

solvente usado para granular puededisolver parcialmente algupos cOii de la formuiacjOn, que, cuando ac procede al secado, cia lugar
plo

cristalizaciOn, contribuyendo tambin ala uniOn entre partIculas. Un ej
nor

ilustrativo
humectaciOn

de.esta situación es-Ia adiciOn de sacarosa en seco y Ia po de Ia mezclà can agua. El tamaflo de los cristales quo forman Los puentes sOlidos estÆinoul ciado

tante

par Ia velocidad do secado del granulado. En este sentido, es iinp
nulación

procurar

y luego
que ci principio activo no se clisuelva en el IIquido de g recristalice, p-ties, sie! tamajjc, delos cristales formados -
mulaciOn,
mayor que el que presentaba ci fÆnnacoen su incorporacjOn inicial a Ia f - so puede modificar su velocidad-dedisolucjc5n.-
tivas

Fuerzas
entre

arractivas enzreparttculassoildas. Existen dos tipos do fuerzas atr2 partfculas que pueden actuar en ausencia de puentes IIquidos
contæbuyen

sOlidos formados par los aglutinantes: las fuezzas e1ectrostÆtjc,las cual
fuerzas de Van

do forma importante en Ia integridad del granulado final, yL
tes que

der Waals, que son aproxirnadamente cuatro veces mÆsfue
nidos

las prirneras y responsables do Ia cohesiOn en los granulados obtl
distancia

par via seca. La magnitud de estas fuerzas so increment-a cuando I entre superficies adyacentes disminuye, Ia cual se consigue mediai te Ia compactacjOno presion aplicada en este tipo de granulacion.
E) Mecanj.mos delorrnocjôn de granulados y pellets

Ormas,

La formaciOn y crecjmjento de grÆnulosy pellets puede 6CU2TIr de diferento
. Los

dependjendo del tipo de equipo utilizado y el procedimiento selecciona principales mecanismos propuestos para su -formaciOn son

I

aIescencja, Ia nucleacióaCco,
La

el recubrimjento y Ia transferencja par abrasiOn.
tfculas,

flucleaciOn se produce coma consecuencja del contacto o adhesiOn entre
wmleo

debido ala formaciOn de puentes lIquidos, Jo cual lleva forma un aire-]Iqujdo.soljdo
cUlas

a coalescencia es un mecanjsmo de crecimjento de los ndcleos para forniar]as de mayor tamaflo, consecuencja de Ia coljsjOn aleatoria de los mismos. ello, se precisa un Jigero exceso de humedad superficial.

- CAPITULO2: FORMAS1OUDASORA.ES

El recubrimieflt0 se -consigue mediante la adicidn sucesiva de. material Sec jedo sobre los nicleos ya formados. En generals Ia velocidad de crecirniento, i aurnent0 deltamaæodel granulado ode los pellets mØdiante mzsferenciaj
- abr9.s6’ consiste en el intercaznbio de material de unas particulas a otras, al az
iinguna preferencla La figura 236 representa de forma esquematica, los dii

mecanismcs forrnación Y crecimiento de particula e granulado Y pelle entes

Nuc1eacóf

- CoaIeSCetCZa

- RecubrhnientO

+ 44.

.... .. -

. . . . . p-.a.

Transfeencia por abrasrnn -

FIGURA 2.36 Mecanismos de -forrnociÆny crecirnienlo de granulado y los pellets.

F) Control de granulados y pellets

El granulado y los pellets, corno caso particular de aqudi, deben ser some&

tr

a una serie de ensayps cuya finalidad es comprobar que reünen las caractCrisr adecuadas para su posterior compresiófl. Entre las propiedades que deben ’ trolarse, ademÆsde la uniformidad en ci contenido en principio activo, cab’ tacar la forma y el tamafio, la densidad. la porosidad. la dureza y friabi1id capacidad de fiujo, el contenido en humedad y la capacidad de compreSi61., El zamaæo de las partIcuias dcl granulado y su distribución pueden dtt narse por diferentes m&odos, el mÆsutili-zado de los cuales es la tamizac10no equipos de tamices vibratorios o en los que el granulado es impulsado por 13 fo za del aire. Debe prestarse atencidn a las condiciones de la tamización, ya qU

friO

den requerirse condiciones especiales-para algunos productos debido a SU
dad, electricidad estdtica. etc. .
El tamaæode las partIculas del granulado debe ser homogØneo, de maflt
SU dispersion sea Los mÆspequeæa posible y estØ comprendida en unoS
- - retativamente estrechos. La proporciOn de finos, que generalmente esran

22 --PARTE-LfoRMAs FARM CEUTICAS
at

i’dos par partfculas de tamaflo inferior a 100 Jim, tiene gran importancia debj -su influencia negativa sobre -las propiedades de flujo, aunque en losgraniila ira compresión iateresa que Łxistauna cierta proporción tie finos para asegur i flenado mÆshomogØneo de la matriz.- En cualquier caso, el tamaflo tie Iasp culas suele presentar una distribución logaritmo-normal; aunque pueden apli rse otro -tipo de funciones de distribución.

es otra caracterfstica esencial de las partIculas del granulado, en esp at cuando van a destinarse a la compresidn, debido a su influencia sobre dif

ntes propiedades del granulado, particularmente su capacidad de flujo. Intere tic las particulas tengan una forma regular y homogØnea, habitualmente red eada o alargada, que pueden comprobarse -a simple vista o bien mediante equii,&s ópticos adecuados. -

. La densidad aparente tie un granulado se define como.ia relaciOn existente entr cantidad deterniinada del inismo y et volumen aparente que ocupa dicha can. gad. El volumen del granulado viene -detrminado, fundamentaimente, por eltam,-forma y textura tie las prtIculas, las pelfculas que Las rodean (gases) y la presen de cargas electrostÆticas.Con el tiempo, y debido a las vibrÆcionŁsa que se ye metido durante su procesado y trnsporte, el volumen puede modificarse signillca Æmente;por

del granulado

ella, debe realizarse
aireado y vibrado,

una prueba
con

que
objeto

determine

de prevenir

la relacidn
modiflcaciones-

entreNbiinenes

hflportantes en el volumen, Jo que reviste especial importancia en el momento de leccionar Ia capacidad de la matriz que debe ser llenada para la compresidn. - - La figura 2.37 muestra un dispositivo mecÆnico,denominado volumenOmetr de asentamiento, que se utiliza para medir el cambio de volumen que expezimenl acl granulado cuando disminuyen los espacios vacios y se produce su asenta-4 ento. Para ella, se somete el granulado contenido en la probeta graduada a una ración mecÆnicapor medio de un motor que rota a velocidad cónstarite, hastª següir que el volumen se mantenga sin cambios. La densidad del granulado se

menta desde un valor inicial (Do: densidad del granulado vertido a aireado) ta un valor. final (IX: densidad del granulado vibrado a consolidado). -j

Volumen inicial

Volurnen final

- - . Probeta gradu2da :1

Soporie dc [a probeta -

I

LFIGUPA

Arboj
de.

2.37. Esquema de un volumenómetro de osentomienlo. -

CAPITUI.O 2 FORMAS 50u0A5 ORA1S 123

124 PARTEj Foii :1

La rcl’ DUD°, conoda coma indice de Hausner, esta relacionada COfl la tante rnformación sore o de I

ifticCi6a InyomOtaT, puede utilizarSe para pede&las propiedades mente para la adicjón de IoS1ub1C

que podrÆser utilizaclo poste

ujO del

rparticillar
panuladoi habendOSe demostrandO que cuando la cción rnterpar la Compresión

ntes U otros componentes, en la etapa pr

es baj a, c00 ôt jmplô en los anulados esfØCOs de tamaflo media, Ia El Ængiilode reposo contuye junto co i

iUlar

aci0hl es. proxi a1,21entr3 que cuando los granul9s son de menor tama. mÆshabituales para conocer Ia capacidad d

a z, una de las medie

iÆsCOhesl\Tos y, par tanto, con menorflujo, el indice de Hausner presenta valo. iniliendo ci angulo de Ia pendiente

I dcl granulado y se deter

ayores de 1 6 Otto mdice que expreSa la capacidad de asentamiento es el pro.

duce cuando se vierte hbreiiente el

armada par la gefleratriz del cono que se

esto par Cart (Ic) estrechamente relacionado tambien con la capacidad de flujo las foas mÆs ames de caracterzarestea

figura 238 presenta a1guni

31

del granuIad0 y deido mediante Ia siguiente relción: -

P rametro.

i1

Ic 100 [231 7 7

La un p rriportancia, y
ciona

: D r
:idad
;

soy. par tanto, inUYe

magn’tud
en l velocidad de disoluciOn. Ademas, con1cionacidad de la dispersion de los gninulas en un media acuo*

otras pr -

p1edadeS re con Ia fragmefltaciOfl v la integridad del granulado La
porasidad se define como Ta proporCiOn de volumen ocupado par espacios vac1O
del granu.ladO yse e’presa en porcentaje 7
- Volumen de los poros PorosidadX100 ;.-

Valumen aparente

FGURA 238 Formos de detem:nar el angulo de reposo

Puede determiflare con un porosfmetrO de mercuric, en cuyo caso debe con -
siderarse que la preslon ejercida y las dimensiofleS de los poros condicioflaran b Cuanto inÆsaplanado sea ci COflO es d
ji mayor a menor penetraClOfl del mercuric en los mismoS Tambien puede reCIrr ma SU generatriz con la horizontal tnta0menor sea el Ænguloque for

se a la adsorcion de un gas neutro (rntrogeflo argon etc) determrnandoSe la el granulado El Ængulode verndo se obt

S seran las propiedades fluente

-. tidad de gas necesaria par formar una capa monomolecular uniforme sabre..

iene a partir de]a siguiente expresión:

partfcuias.

-

- Respecto alaresistenCia ala rotura del granulado. es necesario que las pa - - - - tg7= h/r

culas del mismo sean suficientemente resistenteS para manener su integndad Y d

[2.

- revertir at estado de polvo durante las operaciofles sucesivaS de manipuiaCi6’

onde h es la altura del cono formado par ci

transporte que va a expemefltar hast su transformaCiófl en compæmido. de d

y r, el radio de La base del cono El fiu

granulado (valor media de vari

- . Se pueden hacer medidas directaS de resisteflcia a la fractura mediante p i

e la fuea gravitacional a que estÆ

JO fibre del granulado no solo depen

bas de compresiófl. impaCtO. abrasion. atriccidn e jncluso disolucidn. La

fueas deriadas de la friccjdn intern sino que tambLdn inuyen sobr

- yet mØtodo de aplicaciOn d la fuerza deben estar estrecharnente controlad0S T

relacion entre Ængulode reposo flu’o forma

Icular, par lo que existe una estre

obstante, a menos que las partIculas del granulado presenteæua forma 3i

ablece que los granulados COfl UnÆngulode

de la partIcula. En general, s

un estrecho margen de tamaæo.se obtendr una gran dispersiOn en los valOr. e; 57 elÆngulode vertido etÆcomprendid

vertido menor de 300 fluyen fÆci1i

- resistencia a la fractura. -

An mayor de 50° no hay Ijb

0 entre 30 y 50 el fiujo es difIcil,j

Lafrzabl dad del granulado puede determinarse per agitacion de una u

reeI indice de Ca definido prevIamenen

gura 239 representa Ia relac
31

ion

de1 mismi durante un tiempo dete1nddO en un envase cerrado seguido d

UladOvertido y vibrado, y ci Ængulode

unciOn de las densidades del

I flUeVo control de su granulome’rla par tamizaLlon Este st roporciona

de un lecho de particulas

reposo, los cuales reflejan la capacidad

126 PARTE I F0RMAs FARMACEUTfCA$

CAPrrULO 2 FORMAS SOUDAS ORAs 1
228 Compres:on I

Una vez obtenido el granulado y comprobado, methante los controles c1ta

que Øste responde a las caracterfsticas deseadas, se rocede are Ime de.maquinas de comprimir,eI procesa Ide compresión própiamentedic.
Muv poco fluo

-)

POW

Mtqiitiiti.r de comprimir

deslizante
10-

4 abitualmente de forma cihndnca Su superficie puede ser Plana o, en mayor -70 30 40
An c re ao ne s

menor grado, cóncava, Ic que da lugar a dferentes formas de comprimidos (11

F1GURA239 Relocion de Carr y el angulodeposo parc diferantes corn nm1dosquellevenmarcadasraf1urasounderermznadologten

sus caras

’po

ara producir coj

09

En cuanto al contenido en hiunedad, la humedad residual del granulado
itnportaflcla fundamentalmente por su influencia sabre las caractensticas de Piano EstÆndar Profundo
jo compresion y consolidacjón del granulado Ademas, tambien puede alec
nificativamente la estabthdad quimica de algunos farmacos La perdida del sal
par sequedad se deternuna mediante metodos gravimetncos Ia forma mas
y frecuente es Ia uttlizacion de una balanza de Plato que Ileva rncorporada una
te de rayos infrarrojos Para proceder al secado de la muestra. Si se requieren V_
das mas exactas se puede recurnr a la tecnlca de Karl-Fisher.
La deterniinación de Ia capacidad de compresiOn tiene coma objeto can
ci granulado obtenido es apto Para ser compnmido Una vez sometido a dif
tes fuerzas de compresión, el granulado puede experimentar deformación el Borde
2.5J (recupera ci volumeri inicial cuando cesa la presión que Ia deforma) plÆstiCi(- afacetado CÆpsula Eslera
V

da deformado cuando cesa la presión que Ic comprime). Si bien es cierto
rias material que va a comprimirse debe ser fundamentalmente plÆstico,es deck-
capacidad de defotmÆcidnpermanentc tambiØn puede presentar un cierto V.
de fragmeritabilidad y no debe teTher capacidad Para adherirse a los punzOfl V
V pleados Para sorneter el granuiado a la fuerza de compresidri (dsto se evita tfl V -.
te la adicidn de lubricantes). V V V V
Las propiedades de compresión del granulado, es decir, la elasucidad, pl
lJ) fragmentabilidad y capacidad Para adherirse a los punzones, se determinan
te la forrnación de comprimidos, utilizando diferentes tiempos de aplicaciOn de ía
zra zay de mezclado con ci lubrificante. La interpretación de los resultados obt V

V

V

midiendo Ta dureza o resistencia a lafractura de los diferentes comprimidOS 2.40. D V V

unzones con caras de djferentes fornias [VVVV uOS, permite establecer las caractericas de compresión dejanulado. - V Y compnmluos resutterites. V

V V

V

.

ja,ruriz es

idaor una pieza met"’- j,e forada con uno o van
jdoS segfl se vayafl a utilizar punzones

s plc multiples), de seCciófl gene.

aui1qUe al igual que los punZOTes puede adoptar diversas for
s geonet Para adaptarse iaqUeIl05 I

-.:Ei szste’ de a! ment-’’ estÆconStIt° poTUfla tolva en la que se rntrod

jelTd 0 pol0 y

ocasioflalmente, por tin dispSitiV0 para facilitar el 1k
do 0ogØnCO tie Ia inatriz, lo que perinite eninuchas ocasiofles, recurrir a

preSiófl direc.
El pro

tie comPreSi ilustrado en Ia 2.4L puede considetaT div

ta

:rajdoefltreS etapas:

j - pruner. fose DeSCei10 del punzofl inferior dentrO de la matriz lo que da lui

a una cavidad en la que el polvo o graliulado fluira POT gravedad La profi

didad a la que se situa ci punzdfl inferioT en la matriz deterfl10aTa el volunic

ea citiara de comPre5u1 y, en consecUencta, ci peso del cornprirtlido

- segundaf0 ApliCaCiOfl del fuerza por descenso del punztifl superior ur

carnet 0 por acciófl simultaflea de amboS putizoflesi ejerciefldo sabre 1

partICU la preSiOti necesaria Par fÆrrflariü compIifl° consolidado.

Tercer0 fase. Ascefl0 dl pünZdfl supeæ0r al tiemPo que sub el punt

inferior hasta alcatizar ci tope de Ia matriz, y eyeCCiOfl del comprimido.

2Tase
1fase

3!sc

FIGURA 2A1. Etapas del praceso de comPre M: G: granu(ad0 Pi: punZófl

punthfl superior.

Existen numeros°5 modelOs de maqUiflas tie comprimi Pero todas ellas

den a dos tipos-bien definid0 ex

O tie tolva mOvil. y rotativas. o tie

Las Ma de cornpæmirexcØfltc poseen una nica matriz yd05 nes, superior e inferior, aunqUe ØStOS pueden ser mItiPles. La matriz pe

fija, siendo móvilla tolva de alitheflta cualse desliza hacia ade110

atrÆssobre.la matriz, arga0se del Ilenado continua de Ia misma.

tie cornpreSiófl se realiza de fortfla que.se ilustra en la figura 2.42.

i_uI 1 ___ IIUilu.]! 77,77,

btatriz - H I

FiGURA ?

Para regular ci peso del comprimido, debe ajustarse el volumen de la cÆm de compresiOn, fijando la posicidn del punzdn inferior. La dureza dei.comprimid0 se ajusta regulando ci recorrido del punzOn superior, tie manera que cuanto MAS desciende dste mayor serA la dureza del comprimido obtenido.
El rendimientode este tipo de mÆquinase sitia entre 150y200 comprimidos

por minuto, de manera que su uso queda limitado a producciones pequfla esca. Ia. El hecho de ser de tolva mdvii facilita ci desmoronamiento del granulado, pr duciendo gran cantidad tie polvo, lo que constituyeotro inconveniente de este equi po. AdernÆs,al producirse la compresión par impacto enØrgico del punzdn superior, no se elimina con fadilidad elaire interpuesto entre las particulas, Jo que puede on. inar comprimidos defectuoscis. Presentan la ventaja de ser capaces de desarrollar Was presiones (3-50 Ton/cm2) por lo que constituyen ci sistema ideal para la pro. iucción tie comprimidos de gran tamaæo.

Las mÆquinasde compriinir rotativas, a diferencia de las excØntricas, presen. an ci sistema de alirnentacitin 0 tolva fijo, mientras que Ia matriz es mdvii. Dispo. en de una platina horizontal ciiIndrica y giratoria Ia que se alojan las matrices

sus correspondientes punzones inferiores. Sobre ella, se sitüa un tambor que gira ligual velocidad, donde se encuentran los punzones superiores. A cada matriz le rresponde un punzdn inferior y otro superior. Al girar la platina, las matrices -Wan sucesivamente bajo ci sistema tie Ilenado. La compresicin tiene Jugar a medi- Ia que los punzones superiores e inferiores pasan entre un par de rodullos que les flPnmen a ambos la misma presicin, con lo que Ia masa resulta comprimida sim- 1camente por ambas caras. El ajuste de la dureza se realiza, par tanto, regulando entre dos rodillos. El hecho de que la presicin se aplique progre. fliente facilita la salida del aire ocluido en el granulado. La figura 2.43 muestra Uemgticamente la forma en que acttia una mÆquinade comp-rimir rotativa.
r1JI fuerza maxima de cornpresidn tie estas mÆquinases muy diversa; en gene-. Sciia entre 4 y 10 Ton/cm2. Su rendimjento estÆcondicionado POT una serie Ores,-Como ci ntimero de matrices, la velocidad tie giro de Ia platina. ci tipo Zones (simples a mtiltiplŁs)y ci nümero de ciclos de Ilenadoy conipresiOn F!t0.En cualquier caso, proporcionan rendimientos mucho mÆselevados que

ail

CAPtTULO 2 WALES I 29j

cons COfl Las maquiflas e\Cefltflcas en mode Se alcanza
?Iicifr de WI flUllófl de comPflm0 por bora, lo que 11.a9ØJOSqUe Øste sea el equi

e eleCCi de lasindustflS farmaCUt1 que etabOTa11C0mPmm?db5 a gras
I Ta1t1b se ban desarroilado tnodelos de maquiflas dicOmPn1 rotativas pan

jucir cornprimldos de cap multiples en ellas se flena Las matrices con di

ntos grVfOaiUla(05 en capas suCeSlV3S, cada una dàlOs cu1e5 recibe una pre

despUØS del flenado, de modo que Ia granUl ’ónSe compacta un poo
naflt una superfiCie epar cjónbiefl defin capa ida entre cada.

y se

Toiva

supef101

MatriZ -
Ptinzªfl
inferior

ii
FkGUA 2.43. FormociôT

d vc -

e un comprimido en una mâquit comprimir iota?

Despuds de la compresión. debe elimifla ci 0ivofin° que suele quedar3

rido a los comprimidoS. Para ello. se han disefiados diverSOS15P0s1t1V qUC

b

len consistir en un’tamiz vjbratori0 cominado con extraCtores a vaCIc.

B) Illstrumentalizacf6n de las maqUiflas tie comPrimir
La vest1gafl del pceso de compreSIónse jn1cd en i959, cuandO

ro

introdujO las "maqUiflas de comPm instmefltas"t que hacen 13

da exacta POT diferefltes mØtodos eiºctricOS, de las fuerzas que procesO. La posterior introdUCófl de los traflSdUct0S

Las se

ademÆs,deteiflaT la posiciófl de los punZOfleS en cada momeflto.

tidas por estos transdUct0t so enviadas a un osciIOSC0Pt0 y regiStr

mente. La gura 2. presnta un trazado tpiO de la evoluciófl de in

tUTICAS

I PlazanØIósunzones durante ci proceso compieto de cornpresion ciclo de conipresión) eü una rnÆquinade comprinijr excntrica.....-...
. . - . - . - .

.  ______ L.... desmnz6,2. . _______,
j .\.
1’ punzsn superior 0,4. .-.-,.

,   :_______

Fuerza mix’ na - -. del punzonsuperior. / \ Fueaamxjni -- -

/ del punthn interior .

 . ________

a F
. / ’ S 
’ 12
10 -.
. 8- /

4 .

-
.

2 - / \. Fuea de / eyecc1ôn. _______
:.. .

Tiempode -. I __

- I -.

coflsoIadac11- Taempo -..____
rem udeconiacto . -
.

. . : ’ S’-

. - _______

*Tiempo de residencia

F1GURA 2.44. Representación do Ia fuerza y despiazamiento de los punzones durante ci proceso de compresion en uric moquina de comprilnir exceninca

acia

Los
de

pci-files de compresión, registrados grÆficamente,permiten evaluar la efi. ’.
Punzón

los agentes antifrjccjOn mediante Ia relación entre la fuerza soportada por inferior y la ejercida por ci supenor. Asinusmo, estos perfiles pueden 1lizadospara evaluar la eflcacia de los aglutinantes rnediante la relacidn entre la!siad

PUestapor

del COMprimido (D) y Ia fuerza ejercid.a (F), de acuerdo con la ecuacidn Heckel: -
-

InhI(1-D)=kp+A[261 ’fij
- 

-esta
Ones

formula k y A son valores constantes; 0 se obtiene a partir del peso y las del compnmjdo y P, del pci-fl de compreslon (figura 2.44). Esta rela!.-amPliame.nte discutIda en ci tema correspondiente a la fisica de la corn- -
- Permite, adenigs, distinguir las sustancias que consolidan por fragmentaciOn que Ic hacen por deformaciOn, asf como valorar ci grade de plasticidad. _____ i de compresjon tambiØn se pueden derivar las "curvas fuerza-des-

PUUZOa,

en las que se representa la fuerza frente a la correspondlerite posi- cuya area es equivalente a] trabajo consumjdo durante ci proce- esiOn. -

______

S

-

CA?ITULO 2 FORMAS SOUDAS ORA.ES

ComPr’1° de wiplaflWClt)fl

j..os de implantaCiofl estan thseæadospara ser depositados

ieLSU objetiVO conseguir una aciôn prolongada (la duraciOfl del efecto

ap

a entre un mes y un ano); deben. pues. preseiltar bajas velocidades de.disgr,

Ofl

en losfluidOS ttsu1aieS. Ello se consigUe utihzando una ele

ci6nY
nreslófl

js0l
de coinpresic

no urriendo a la fusion cnjunta del pnnclpiO activo
ertoS coady iantes grasos (grasas hidrogenadas o polietilenóxido 6000). En g
, si esosib1e se prefiere sü fabricaCiOfl sin Iaadiciófl de excipienteS en el
de ser.prec1sos 6stos deben set totalmente solubieS. Otros requisitos de los

prirnidos de implafltaciófl son un reducido tarnaæo (2-3 mm. de diÆmetro),Ia f

en condiciofles de asepsia y ci envasado en recipienteS estrileS. La a jstració1 de este tipo de comprinædOsdebe realizarSe mediante tØcnicaS quiriir

1 outilizafld0 inyectoreS especiales (inyector tie Kern). Su utiiizaCiófl en el hoi
ha?do en desuso; han sido sustituidoS por otrasformaS de dosificaciófl, corn

tubde silicoila delifusiófl controlada. No 0tante, aunque su empieo est ticainente restringido alaladminiStraclón de hormonas estirnulanteS del crecim
animal, un eempIO ca.rÆcterIStiC0del usa de este tipo dc compririiidos en

huma10° conStituYe el disulfirain (Esperal Rfi, 100 mg), utilizado en el
. iniento crOnico del alcoholismo.

. . G) CompriiTlitlOS’ de liberaciófl controlada
Los cornprimidos se puederi formuiar para liberar ci principio activo di

durante pc

ra que se alcancen en el organiSrflo concefltraciofles mantenidas,

diversos tipos eritre los que se inciuyeflI°
’

. proiongados d timpO. Existefl
prirnidoS de liberaCiOfl retardada. en los que ci principiO activo no se libert

ciertas condlC

un tie desp.iØS de la adminiStraCdfl a hasta que existan
flsiológiCaS los de accitifl reperida. que liberan periOdicameflte una dosis cOl

ta del fÆrmacoen los lIquidos gastroiflteStiflaI y los de Iiberaciófl 5osteflh

caitidad de fÆrmaCO.Est os compriit2id05 P

liberan de forma continua una
distintos mºtodos. Uno tie los rnÆs.SirnPIeSes la inmcorP0Ta

obtenerse par

principio activo en una matriz tie naturaleza polimØriCa que fore

se eroSiOOCJ

miicilaginOsa que controle la difusiófl del principiO activO oque

del mismp. Otra forma tie CO
Su

mente permitiendo la liberaciOfl gradual
liberación consiste en ci recubrirriieflto de los comprimidos con culiertasel

EstOS CO

- les que prmiten la cesitin del fÆrmacopor difusiófl. osmosis. etc.

tie disolucidfl adecuadameflte 30

te dos requieren la reaiizaCiOfl de enayos
demostrar si la liberación del principia activo se realiza d’34
ci que permitai

con la cinØtica prevista en su diseæo.Este tipo tie fÆrmacOS.dada su cre
rds, serÆrevisado en detalie en otro capitUlO.

- .

PARIE1 FORptA$ FMMAdUTfCAS
II

2 12 Cornpr,m,dos recub,ertos

Annque ci
una de

recubnmjto
las pnmeras referencias

de forinas
escritas

sdhdas

a

ya era practicado en el anti]as forrnas recubiertas apare ra

rite;

hteratura

el recubthi,jent0

zslÆrnicay
da

se debe a Rhaces (850-923) Tal coma se conoce actu
"grageas’ En Francia,
ta de fines del siglo Xiv, Øpoca en la que ya se elab en ci siglo XVir, este metodo se utilizaba para inedica

erencu

irelsabot dealgunos mentos; con este fin, enr
stiHas con D metales (oro ypiata); revestia las pfldor

ora". Los

tie aquiprovjen el dicho castellaria "dorar recubrjmjentos azucarados se desarroflaron.coflsjderabjem e fl
ida a niediados del.siglo icrx en 1837y1840 se registraron dos patentes de es_______ i&; Sin embargo, los recubrimjentos pelicular(el mØtodo mÆsempleado ezija alidad) y par compresjón son tecnologfas dcada de los aflos SO del relatjvamente nuevas, mtroducjd -

presente siglo.

’nta

l recubrj0
ci costO deiproducto;

tie comprimidos, paso adicional en ci proceso did fabricacj, asI, la
jtistiflcada decisiOn de recubrir tin por la consecucjOn de comprjmjdo debe uno o mÆsdÆlos siguientes objetivos:.
FaciIitar

Enmascarar
Ia adrnmistracion

ci color, saboru
al presentar

olor. desagradables
una superficie
mas suave y deshzante j J

:Pmporcionar
mulacjOn frente

una
a

proteccidn
agentes

fIsica yquiniica de los componenS tie la for. externos Evitar (humedati, oxigeno, iuz..). lncompabihdades

Pflflcipios activos no Compatibles

inCorporando par separado (cubiea v nucleo) entre si Conseguir una liberacitin controlada del farmacomediarite cubiertas gas- * tTOiTesStentes que sOlo permitan Ia liberacion a nivel intestinal a cubiertas I speciales que regulen la velocidad de cesiOn
Li 5comprjmidos rec-ubiertos, par sus especiales caracterstjcas no deben ser). nado, triturados a macliacados ya que puede comprometerse la estabili I fØrmaco

tlpos de
su grado de absorcion a la seguridad del tratanijento recubnento tie compnmidos incluyen
CCUbrjmjento con azücar a grageado. .

cumjento brj pelicular.rjr .
par compresion

Has, ci menas empleado es ci tltimo. El grageado, par razones histOrjcas, j!flÆsempleado;

mzento peljcuiar.

sin
De

embargo,
hecho

en la actuajjdad estÆsiendo sustitujdo par -

Ia mayorfa de los nuevos matei-jales de recu-. I -Sehacostoso.P desarroijatia para este tipo de cobertura que, ade as, es el mÆs

. __

CAPITULO 2 FORMASSOUDAS ORALES 14

A)

bo POT azucar a grageado

ReCubt1mtlwz

onsist en Ia apliCaC1fl sucesiVa de varias capas de jarabe, utihzando para elI ciâsicoS bombos de gragear a pailas Con este metodo, iicubierta puede mcre
me1 el peso del cOnWflmo nuclea entre un 30 y un 100%

En este tipo de recubrimt0. la forina y tamaflo del nAc1eo que se va a reci ; brir resuItai esenCiales los mÆsadecüadoS son los nücleOSbiCfl’OS, con bord

:,ocO pronunciadoss que puedan radar fÆcilmentesin adherirse entre Si. Su rest

tencia me (dureza y friabilidad) debe ser. periOr a la de los comprimidc

y es aconsejable la adición de cantidades suplemeiltarias de di
: gegan teii s para no incrementar el tiempQ de disgregaciófl. For otra parte, con ob
tode garaflt’ la fifffleZa y duracidfl de las cubiertas, ci nticleo debe presentart bajO conteuido en hwnedad.

F1 orocesO de recubrimieflto con azt.icar consta de varias ŁtapaS,cuya duraci
sde varias horas a varioS cilas:

0scila de

- BarfliZado. Consiste en la formaciOfl de una peilcula. de aislamientO imp
meable que debe proteger al nic1eo de la acCiófl del agua que se incorpor3 coma componente de las capas sücesivas de jarabe asi coma de La abrasiJ que sufre durante todo el proceso. Para ello, se utilizan polImeros insolubi en agua, con capacidad filmogefla, disueltos en solventeS orginicOS (alcob le etulico, metiliCo oisopropIlico, acetona, acetatO de etilo, clorurO de eu1 no, etc.). Los agentes irnpermeabilizafltes mds empleados son ci acetoftab

de celulosa, la goma laca (shellac), los polirnetaCr1lat0S el acetato de polivii lo zefia, Los polietileflgliC0 de alto peso molecular. etc. Est soluciofl& van incorparad pequeulaS cantidades de plastificafltes (aceite de ricino. latos de aiquilO. etc.) para mantefler una elasticidad adecuada, dado qu la aplicaciOfl de las diferenteS’ capas. los niicleoS se verÆnsometidos2 prO. sos de dilatacidfl y contracCiÆfltØrmicaS, y para conseguir una mayor iT meabiiizaCiófl. Debe evitarse la sobreapliCaciófl de estOS agentes pelict31! ya que pueden piantear problemas de disgregaCiofl del comprimido. E1iI

mento de peso en el barnizada oscila entre el I y ci 3%.
- Engrosafliieilto. Durante esta etapa se pretende redondear los bordeSY
al comprimido la forma definitiVa. Para ella. se utiliza una soluCi centrada de azücar (jarabe). al que se adiciofla sustanciaS con capad

na 13

adherente y filmogena del tipo de la geIatina in poiiyinilpirro1idQ acacia, etc., en pequeula proporCiófl (3-5%). En esta etapa se aulade mÆs,rnediante espolvoreO polvos diluyenteS molidos, del tipo del Wi

carbonatO cÆlcicO.ci caoiIn..., cüyo objetivo es contribuir a engr055

humed-

La forma definitiva al compritnido y adsorber el exceso de tando que los comprimidos se adhieran en una masa.
El recubrimiento puede llevarse a cabo adicionando alterflat1’
el jarabe y los polvos obien incorporando Østos en forma de sUSP1

81PA4tTE I FOR AS FAR -

AIR

el jarabe, a continuaci6n se proc-ede al secado Cualquiera que sea ci -
se

ceduniento utilizado, estas operaciones Se repiten suceswaznente hasta1
- hace

consiga
que

la forma deseada. Licobertura suele incluir unas 30 capas, Jo
obtiene

la operaci6n pueda durar varios dfas y ci authentode peso qu es de,.aproxjmadamente Un 25% sobreel inicial. -

-

Alisado.
tide

Una vez dotados de farina, los compriniidos presentarØn una sup
tithe,

bastante
mediante

rugosa. En esta fase se consigue suaszar y alisar dicha sup là adicic5n enS a 10 aplicacjones sucesivas de jarabe dilul -. Los comprimidos deben secarse con aire despus de cada aplicacidn. -Coloreado de la cubierta. La mayorfa de los comprinijdos recubier4os -

azOcar ci utilizan

(grageas)
pigmentos

son coloreados.
insolubles

Los
en

procedimientos
agua, coma lacas

mÆs
de

modemos
aluminjo

de

u

Vgeado

i, -’ dos de hierra, par su fÆcilaplicaciOn y rapidez en la consecucjOn del col(reduciendo el tiempo de esta etapa, con respecto alos colorantes en agua. Sc solubI1 aplican en suspensidn con las uiltimas capas de jarabe, tres a cu tro, hasta conseguir el color adecuado.

:buena

Abriflantado opulida. La fase de pulido tiene coma’ objetivo conseguir ua
cubienas

apar encia; se realiza en una paila lustradora Łuyasparedes est
- ceras,

de fieltro y se adicicina una soluciOn en solventŁsOrgÆnicosd
en

habitualmente la de abeja y carnauba, en pequeflas proporciones farina de copos a virutas que se dejan girar durante cierto tiempojuntA - con

barriiz,

las
par

grageas. El pulimentado puede sustituirse parIa aplicación de ui ejemplo de goma Iaca.

Us

ageado de comprimjdos se realiza, de tradicionaimente en los denoniijiado gragear o pailas, que son recipientes’en forma de elipsoide de revolu- àpaz

simple

de girarsabre su eje y en ci que se colocan los comprimicjos. El mode
ado,

(figura 2.56) ileva incorporaco i.rn sistema de inyecciOn de aire para’
Oa-rgado

controlado

de terrnostÆtjcamente y un sistema de extracciOn de polvo y
J girar,

humedad. Su tamaflo puede oscilar entre 0,5 a 1,5 m de diÆmetro;
den en

par la fuerza centrlfuga y par la friccjdn, los comprjrnjdos ruedany
ada.

el sentido del giro, hasta cierta altura, para luega caer par grÆvedad
OJa,masa

Sabre
manual

esa inasa mOvjj se vjerten las soiucjones de recubrjrnjento remo-
egurar

oautomÆtjcamentc par media de paletas incorporadas,’ una distrjbucjOn uniforme. :iPOs modemos iflcorporan aigunos dispositivos de control autómÆtico, que Iprogramar

o

vau aciones en ci volumen, tiempo de rodainiento y tiempo de seca- que se adaptan con mÆsfacilidad alasrequerirnientos de las nomlas GMP -UJpoFW?s manuales. AdemÆs,superan la poca capacidad de secado que tienen

0

dicioriajes, al ilevarse a cabo la desecacjdn en todo ci Jecho de corrtprimi- en la superficie, y acortan significativamente ci tiempo necesario para eje- - las etapas del grageado, tiempo que- puede ser de tres a cuatro dfas en los dicionales frente a las seis u ocho horas de los equipos automatizados.

01

\-,
,\

FIA2.56. EUma de unc pc obombo de grgear convenconoL

EntreICs equipoS con una buena capacidad de scado, rÆpidosy COIl cierto do de aUtOmZti°fl destaCafl Ac. Cota (’Mane HiCOater (Freund C pany’).Y Driacoater (Driam Metallprothlkt). Esquemas de esms. equipos apar

ecogid05 en la figura 2.57.

I

D
F

3

FGURA 2.57. EsctiemOS de 11 ACC1C Coto, 21 -j.cooter y 3) Driacoater. A: entroda de 0ire.

do de ore. C: atomizoCiófl. 0: echo de comprimidos. E: pail, de recubrimieflto. F: pIo

dos. G: bordes perorados.

B) Recubri,flieflto pelicidar
e P6

El recubrimieflto pelicular OflS1StC en la deposiCiófl habitua1ment mizaciófl, de una fina peilcula de polImero que rodea el nücleo del con polImero puede ir disuelto en solventes orgfliCOS o bien dispersado en

cionado de otros compOflefl. Presenta indudable ventajaS frente aI

es

clÆsico,lo que lo hace un mdtodo cada vez ms utilizado. ntre sus dif0

el grageado se pueden desCaC

PART? FokAts FARMACEtJIJCAS - I150

 E1

- Mantiene la forma del rnicleo original y Østa no necesita ser redondea incremento, debjdo al material de recubrjmjento es de 2-3%,frent 30400%.de las grageas. .Requiere Un ’

dismuye el

.menor nümero deetapas, habitua mØthejina, y en ConSØ tienipo de procesado. ,-UCDC

-

sitos

Ofrece
de

mayores posibilidades de automatizacjón y dc adaptacion a los las normas GMR req

- Incrementa las posibjljdades de modificar los perfiles de liberacjdn de macos mediante la.utilizacjOn de fj polirneros especjajes. 4

7-
geno,

En este
solvent
mØtodo, la formulacjOn del lIquido de recubrimiento incluye agente -plastificantes y colorantes. fil Los agentes fiumogenos de naturaleza nciaI d poIimØrica Constituyen ci ’compone el recubrjrnjento Los mÆs yati utilizados son derivatios de la celulosa co
in variedad de solventes,

lulosa y la etilcelulosa. Sc aplican disueltos o -dispersos en
finÆs,lisas y mecÆnjcarnente

incluida ci agua, y tienen la ventàja de formar pe1Ic.
Ltiljzados desde hace

resistentes. Muchłs de ellos han sido ampliamen.
requisitoi os exigidos par

aæosen la industrja alilnentaria, por Jo que cumplen tod
1ós derivados

las agencias reguladoras. Otros polirneros empJeado poiimetacriJat elulosa, en combinacjdn (Eudragits T), goma laca (shellac), acetoftalato4

Llpirrolidona con ci

con polietilenglicoles de alto peso molecular o poi-
besde

fin de modificar sus propiedades de disolucj6n.
Siempre

la
fueron

introducthOn en los afios 50, del recubrjmjento peliculai los polIme. disueltos en solventes organicos, nornialmente etanol, 1, acetofl, cloruo isopro..

sde estos solventes

de rnetjjeno, metanol, etc.; pero ºl usa de grandes canti-
OSión, toxicidad e

supone algunos serios inconvenjentes coma el riesgo de
Osas medidas de
incluso problemas ambientajes; lo que exige la adopción de proteccjon que resukan extrernadamente

cars.

Cr
eto

ella,
dispersos

la mdusuja
en

farmacØutjca estÆfavorecjendo el eznpleo de materjales de recu-
poración comparada

agua. Uno de los problemas asociados al usa del agua es su len-
tzles. Una

con las solucjons peliculares disueltas en solventes orgÆni -
qUatoat Rfi

dispersion colojdaj acuosa de recubrnniento, disponibie comercjaimen.
As del

(FMC
Euragit

Corporation), Ia cual contiene un 30% de pseudolatex de effl-
su alto

E 30Dfi (30% disperso). Este tipo de dispersiones tiene
- -. Una pequeæa
contenido en sólidos y so relativarnente baja viscosidad, Ic cual per- proporción de agua. Dc esta forma, del agua se reduce ci tiempo de

Con

y la probabjjjdad de su interferencia con los otros componentes el fin de modincar algunas propiedades fisicasde la pelicula, par- elastjcjdad se afladen plastificantes, coles, ci los mªs utilizados de los cuales son

- SUspepjofls propilenglicol, el glicerol y sus dsteres, y los Østeres de ftalatos.

Os

acuosas deben usarse sOlo plastificantes hidromjscjb1e
Jos de

problem
Ia

inherentes af usa de dispersiones acuosas: la apariciOn pelIcula, pequenos (picking) o grandes (peeling), formando

aina5 en la spet1e del coprimjd0 Ia rugosidad11e lasuperficie del com ’jdo debidO a fallos en la atomizaci&fl do las gotas para conseguirJacoalescenci

(feCt de piel do naranja), una distribuciófl no homognea del colorante (motea. o) v el llenado de Ia ranura oeHogotipo quo iIcvaelconprimld0 porel material

clicular y la desfiguraCiófl del nücleo del compriniido cuando se somete, durarne emPOS prolongadoS,a la dispersion de recubrimientO(er0O’ dcl cornprimidoj, o obstante, la causa de cada uno de estos probiemaS sepuede determinar y resD3.

inediante cambios apropiados en la formulaci011 equipamiefltD, tecnica o pro.

ceSOOtroscOmP0fltes

quo pueden aæadirse a la formulacidfl do la pelIculasoi
los sürfactaflteS,Paramcmn la extensibilida.d do Ia pelicula durante la apli.
caci6 (por ejernplo los deri’vados del po1ioxietiiensorb1taflb) opacificantes con*
el oxid0 de titania, edulcorantes y aromatizanteS coma Ia sacarina, la vainillina.. Y color que puedan rnejorar la apariencia de loscomprimidos y facilitars
ide’itifiC0.

Una formulaciófl acuosa derecubrimieflXo pelicular tipica suele contener I
sigWtes comPOflefltes

- poilmero formador de ía pelIcula (7-18%). Ejemplos: poilmeros de te
de la celulosa coma la hidroxipropilmet11celW0 la hidroxiprOilCe1UiDS
Y la metilcelulosa.
- Plasiificante (0.5-2.0%). Ejemplos: glicerina, propileriglico]. polietienglid
:4 y dibutil subacetato. S
- Colarante y opacificliflk’ (2.5-8%). Ejeinplos: lacas FD&C o D&C a
- inentos de dxido de hierro.

de - - Vehiculo (agua hasta completar el 100%).
iae -
La cantidad de poilmero que es necesario aplicar se controla por ci aunfl
i e i .

de peso de las formas recubiertas rcspecto a los nucleos iniciales de partida, y de,
n.

de de la funciOn que se desee dar a la pelfuIa do recubrimiento (gastrOrTeS
- . cia. Iiberación controlada. estdtica. etc.).
Ara.. Una innovación reciente es ci recubrimicilto de comprimidos en fO1
etil- cpsuIa can gelatina. Ic que facilita su deglución. Estos reciben ci nombre dc ante 0]

CAPS Rfi. La ventaja de este tipo de comprimido con apariencia de cp
jene

su1a

per-:

te a la cÆpsulatradicional. es que. para una misma cantidad de product0. ci
primido es aproximadameflte un tercio’mÆSpequeno quo la cÆpsuia.
ode El recubrimiento pelicular puede realizarse con los mismos equipoS utpar.ilł
en el grageada, pero introduciendo algunas modificaciOfles en la tØcaica dcl
ceso que, ademÆs,facilitan su automatizaCiófl. Las modificacioneS incIiyC1 sonpóracidn de un equipo de atomizacidfi y una mayor atención al proceSO par aire mediante sistemaS que garantiZafl una distribuCiófl y extracció’ 1iO
cjófl

fleas en todo ci lecho. El equipo nuis utilizado en este tipo de recubrir1e
Lflda - Accela Cota (figura 2.57a). S

4$

S

- La 5
miØnto

tcnxca
peliculat

de
LànIJeo

lecho fluido se emplea tambi, co frecuencta en ci re othpiijrjjdosj recibiendo slmultÆneamentepor

suspenden en una corrjente d
238). Es un

atonuzacion la SoluciOn de recubrmje0
cuIaŁbtepjda

procesó
es muy

rÆpido,
fina.-Puede

de äp xilnadarnente una hora de duracjOn, y aplicarse a com,ximidQs.de los grabados. Lainstal11 cn-6 y cipen son

cualquier foriyendo

cion:de una gran cOstosOs y Ia inasa de idos aire caliente requiere un gran a do energfa ello explica el hecho de que, apesarde las indudabjes ventajas de intodo,

ÜÆS, somete

adn

a

siga
los

empleÆndose
Coinprimidos

ci recubnmjet0 en padas. Este tratamlento a considerables

n incremento de Ia friabiljdad fuerzas mecÆnicas,lo que pro de los nimcleas, por Io que es esencial que pr en una elevada dureza y resjstencja a la abrasiOn. -
S

. Entrada de aire S

S o l -

S S S

S

CAmara de recubrimiento

Ta

- Sistema de atomizacjón del aire
Siiwma de alimentaci6n de

*A 2.58. Esquemc de tin equipo de recubrimiento pelicular de comprirnjdos en [echo ftuido S 5.
7#h1m1en10 POT campresuin S

a CCi ologIa del recubrimiento por comresjón difiere Pieviamente para el radicalmente de la de grageado y ci recubrimiento CtaciOn, mediante mÆqujnas pelicular y consiste en 1 de comprjmjr especiales de material granula b4a

Ord0

tlgnra

tin nCicleo

2.59 preserita

comprjmjdo El producto final es un àomprjmjdc dentn
uca. aigunos format de Comprjmjdo5 recubjertos poi-

procedjmiento no es muy utilizado pero tiene indudabjes ventajas en el lJento de compthnjdos
separar componentes

sensibles
iz(6ipatibles

al agua, a los solventes orgÆnicosa alcalorTerrn
de la formulacifto bien for

Aw

ct05 de comprrid0s recubiertos par compreSlOn.

FIGURA 2.59. Forr
t.

Las quiflas de recUbrim1to por comPtesión conStan de dos unidaeSbi
carga para transferir a Ia matriZ los nücleOs y el material de recubr rn rito. De

ctuir un dispOSitiv0 especial que periflita centrarl thciØO Para asegurar Un W.

bæmientounifOrme. La figura 2.60 preseflta un es4uema del ncioflamj t0

una maquifla que riZa la comPreSi°n del nücleO y su posterior recubrimi

inediante una segunda com1 LTtiliZafldo equ.IPOS apropiados es posible

4Pre51d

car dos capaS de reCUbrim1tO sobre el nücleO (por ejemplO Manesti Bicota)

un procedimit0 cuya puesta a punto es delicada. ya que se requiere una adecul

adherefl entre el ncleO y el material de Ia cubiert y que el espesOr del r

bffiient0 sea suficiente en todas las direcciOfles.

UNWAD DE
paODUCC10N DEL

N1DAD DE
NI?CLBO superior
zce Orjaulmdc

Tolva de ¶

t:

= L: -

-

Ecdón d Ucnado de comprirnij0!ndO fl del clCO Uenado erndoS

grinuios de
a beazO

Te de recUb

FIGURA 2.60. Esuema del

procAS

eso de recubrimit0 par compre°

.Recubrimiento gastrorresisgente - -
- IMP

El recubriziento gastrorresistente o entØrico, que pUŁdesŁrrŁalizadopar cual.

era de las EØcnicas de recubrjmjento descritas anteriófxnente, estÆes fit icado en aquellos casos en que se requiere: Proteger firmacos inestables en medio Æcidode la acciön delos fluidos g tricos (par ejemlo las enzimas y ciertos’antibidticos).- -
- Proteger el estómago del efecto irritate de ciertos fÆrrnacos(por ejempl0 - el naproxeno, el diclofenac). -

- Liberar preferentemente los fÆrmacosen el intestino para conseguir iiQa-.tccion local (por ejemplo los antihelmmnticos y los antispticos). Facilitar Ia absorción de fÆrmacosabsorbidos prefereritemente en el inte. tino-delgado.

os materiales de recubrimiŒntoentØrico deben garantizar Ia integridad de:; erta a su paso por el estdmago, manteniØ-ndose impermeables e ins1ubles a trico, que-oscila entre 1,5 y 4, y durante el tiempo de trÆnsitô, que varfa COfl- lileinente de u-nas -situaciones a otras, en especial con lapresencia de ak- los O,5-5 h, con un tiempo media de aproxEmadamente 3 h). maeeriales de recubrimiUnto se emplean, habitualmente, pol(meros d raleza Æcidaque, en función de su pK y del pH del medio, se mantendrÆnn. ados (pbco solubIes) o se disociarÆn(solubles). El poilmero idealØs aquci iedisuelve o se hace permeable a un pH prdximo o superior a 5. Eritre los niis dos se pueden citar ci acØtoftalato de celulosa, el acetoftalato de polivinU. Omeios del Æcidometacrilico (Eudragitsfi). Ia goma laca, el ftalato de hidro. Zimetilcelulosa. etc. Para conseguir un perfil de liberacidn adecuado se Sue- ir a Ia niezcla de diferentes -agentes filmdgenos. La figura 2.61 recoge d oluciªn, en función del pH, de Los Eudragits L y S y de mezclas de to. distintas proporciones.

- Mezch de Eudragit US
3 EudragitZ. 7-1
11

Eudragd S

6.0 7.0 LO PIE -

I yS en funci6n del II

CAPiTULO 2: FOMAS SÔUDAS ORALES

¶El

red1mie11t0 puede realizatse rnediante las tØcnicas de grage

Y recubrjmit0 pelicular. En el primer.aso, el poImerO entØrico se aplica; tapa de bal fl cantdud suficienie conic para que pueda superar ci

de disgregaciófl. El engrosamiento y las capas siguientes son similares a las
- gragead0 convencioflal. Los polImeros astrorresisteflteS, anteriormente cita ren suficiete capacidad tllmógena come para aplicarse mediante la tØCnjcj recubrimjdhitc pelicular. Para asegurar un efecto entØrico adecuado, se requ normalmte un peso de polIniero entre dos y tres veces mayor del necesario
un recubrimit0 pelicular simple.
Las iarma:cPeaS incluyen un ensayo de resistencia ala disgregación en ine
:-.. icidO de los cc.mprimidos gastrorresistenteS quØ difiere de los propuestos par comprimidos convencionales. Asf. se requiere que los comprimidos gastrerrn tentes s n-iantrngafl intactos durante dos horas. en agitacidn con HCL 0,1 M. p
que se di3grgUCfl, en un tiempo mÆxirnode I h, cuando, posteriorrnente. se i
tan en presencia de una disolución tamponada a pH 6.8.
Para ci es:udio de nuevos materiales dc recubrirniento entØrico pueden t
plca5se comprimidos cuyo mcleo estØ formado per sulfate de bario. el cual mite hacr in seguimiento de su disgregaciOn a lo large del tracto gastrointesfl mediante exªmenes radiogriicoS o per ecografia a intervalos regulares de ti pc. La selec:iOn del material de la cubierta. de forma que retina las caracterist adecuadas para,su disolucidn en las condiciones descritas, es de especial ini tailcia en este tipo de comprimidos. puestci que el objetivo final de esta forfl recubrimieflto Cs coriSegUir unas propiedades biofarmacØutiCas determinadas. tras que con ci resto de Jos tipos de revestimiento. excepto las formas de Jibe controlada. se pretende dotar a la forrnulacidn de unas caracteristicas organP ticas tolerabies per el paciente a conferir estabilidad aiprincipio activo.

23. Otras formc3s solidcs de cdministrución

Las pastillas (lozenges). ampliamente utilizadas en ci pasado, estzifl al
do de nuero una gran popularidad como medio de liberación de diferefl1’ de fÆrmacos.Tradicionalmente. fueron administradas para aliviar sIntom
res, como irritaciones de garganta, y par in administraciOn tOpica de a5 y antibiOticos. En la actualidadsu administraciOn se ha ampliado a otros fÆrmacos,come analgØsicos, antitusigenos. corticoides. descongestivOS. - Las pastillas son formas farmacduticas sOlidas destinadas a disoivef mente en Ia cavidad bucal. con objeto de obtener un efecto local o sist6m’1
constituidas par una elevada proporciOn de azücar a una combinaciOfl de
y aziicar. sobre la que se incorpora ci principio ac:ivo y otras sustanciaS.c0
rantes y aromatizantes. Presentan una texn’ra suave. una forma y raflh1O
bles y pesos comprendidos entre 1.5 y 4.5 g. Habitualmente, se c1asiC"
has duras. biandas y mastjcahles.

* I

Las pasizifris duras son MezCIas de azucar y otros carbohjdraten estado am o cristalino, por to que podrian considerarse coma jbessólidos, Con ufl CO

tenido en hum ara edad que osciia entre 0,5 y 1,5%. Deben presentar una textura

rrnSUacoPe
lficiaI suave, tin gusto agrada, disoJvere o erosjonarse en la
càpaz de enmascarar-eJ sabor del fÆ boca Jenta y uniformemente en unos 50 10 minutes.. Las aproximadaine pastillas duras de caramelo tiene ci requerir una elevada inconvenieflte
lizarse para la formulacjón temperarapara su preparacjón, per to que no pueden de frniacos termolgbiies.uti
* coles,

Las
goma

par Was
acacia

blandns

a

estan COflstitujdas por una mezØla de varies Polietiie Inaterjales formadas par una base de
similares. Una variedad de estas pastlllas So gelatina; gliceroge1atj o gorna arÆbiga:saca05;pro. sentan una apanencja transparente y, generaJmen van adicionadas de color

disueltas

tesy saborizantes.
la boca

Depend
o masticadas

iendo del efecto deseado para ci fÆrmaco,pueden se’ y tragadas. Las pastillas masticables tienen una COmposjcjdn similar a Ia de Jos masticaiies, introducjdos en el caraineJ xnercacjo hace mucfios aos.Tjenen tin alto CQflt. aide en agerites saborizantes y, generaimen un gusto Jigerament cido; CQflSt. - tuye ’ma forma adecuada para la.administracidn, especialmente en Jos ifiOs, de firm COS Con sabor desagradabJ que estØn destinados a la absorcjón en Øl tract, gastrojntestjnÆI -
La prepamcüjn de las pastjll se realiza, habitualmente per moldeo.Se elabo. tan caJentdo Jos COmponentesde Ia forrnujacjOn a Una temPeratura adecuada para fusion, a continuaciOn la masa fundida se vierte en tabs moldes cuyOs alveojo5 A-Condicionardn su farina y tamaflo, o bien se prepara con Ia masa una lamina de gro. j $Ot tiniforme que posterjormeflte se troquela. Las pastilias duras tambiØn se PUCdA Obtener por compresiOn de lbS componces de Ia formutactOn en fno, utllizando - UflZones grandes y pianos y elevacJas fuerzas de compresión, lo que conflere a estas Ptfli1as una mayor dureza que la que presentan Jos comprimidos convencioflales

Wei, H. C.; Popovich,
Williams

N. G. yAllen,
&
L. V.: Pha dosagefor and Wi1kis. Baltimore 1995.
. Edinburgh 1928. Churchill Livings-

!t Sanchez M. J. y Santos Buelga, D.: "Formas orales sOlidas (I, 11 III)". En R.

Izografzras
E. y Schwart,
GajØnjcas Laboratories Glaxo, Madrid, 1993. J. B.: "Formas farmacdutjcas SO!idas orales. En Reining-

!L Farmacia Vol 2. Modica?anaxrerjcana Buenos Aires, 1987.

jtk"fL.;
Lieberman H. A. y Kanig, J. The theory andpractice ofinthistrial tacY Lea & Febiger. Philadelphia 1986.

CA?, -UL rCi’ ’-’

neniede-f0as distintas que presenten &ferentes care) Recu.bruniento gastrorreszsiente 1u1aT un rnismo COUIPIIraón en distintoS trarnoS del tracto gastrointestinal
1sucas de 1ibera60 - El recubrimiento gastrorresistente o enterico, que puede ser realizado por cJa
a

hferentes ve1ocidues, - ra dc Jas tØcmcas de recubnmiento descritas anterlorinente, esti especia1mcn - cado en aquellos casos en que se requtere

- Proteger fÆrmacosmestables en medio Æcidode Ia acción de los fluidos gal tncos (por ejemlo las enzimas y clertos antibióticos)

- - Proteger el estómago del efecto irntante de ciertos farrnacos (por ejeinplo.. el naproxeno, el diclofenac). 4 - Liberar preferentemente los fÆrmacosen el intestino para conseguir una
acciOn local (por ejemplo los antthelmfnticos y los antisepticos) - Facilitar la absorción de farmacos absorbidos preferentemente en el Intes

-1 tinodelgado.

F GUA 2 59 Formatos de camprimtaQ5 recubiertos par compreslon
Los matenales de recubnmiento enterico deben garantizar la rntegridad de Ia Ubierta a su pasc por el estóniago, rnanteniØndose irnpermeables e insolubles al
ubrimieflto por compi-esiófl constan de dosunidade gstrico, que-oscila entre i, y 4, Y durante el tiempo de trÆnsito,que varfa CO.

Las maqUiflas ue
triz los nücleos v ci material de recubrulliento. P + erabtemente de unas situaciones a otras, en especial con la presencia de all

para transfex1r a a
especial tie ermtta centrar el nucleo para asegurar tin r jtos(05-5 h, un tiempo medio de aproximadamente 3 h)

- Lu un disposIV0

L fiura 2 60 presenta un esquema del funcionamie’lto materiales de recubrimiento se emplean habitualmente, poluneros de bnrmento uniforme a

la cornpreSlofl del nucleo y su posterior recubrJflt tura1eza Æcidaque, en funcion de su pK y del pH del medic, se manteridranfl(l
una inaquifla que re:al:m resion Utilizando equipoS aproptados es posible 41ociados (poco solubles) 0 se disociaran (solubles) El polimero ideal es aquLl mediante una seDUfl

b ento sobre ci nucleo (per ejemplO Manesti BILCfl qIA Se disuelve o se hace permeable a tin pH prOximo 0 superior a 5 Entre los mtc

:- car dos capa de recu
ta a unto es delicada. ya que se requiere ui-ia adec iiZat1os se pueden citar el acetoftalato de celulosa, el acetoftalato de polivini)o,

Ui-I procedimieflt0 cuyapueS
el rniteial de Ia cubiert? y que ci espesor dcl: -]Opolfmeros del Æcidometacrflico (Eudragits). la goma laca, el ftalato de hidro- adheenc-1a entre e iuc eo

todas las direcciones. topI1neti1ceIu[osa, etc. Para conseguir Ufl perfil de 1ieraci6n adecuado se sue-

brimlento sea suficiente en ecurrir a la mezcia de diferentes agentes filmógenos La figura 2.61 recoge ii tic disolucion, en función del pH, de los Eudragits L y S y de mezclas de to - - Os en distintas proporciones. - -
UNlOAD DE UNIDAD DE REcl3i- - PRODtCCION DEL ponzn Mezclaa de EudraI US NbCLE0

aupenorvq .. -

Li - --- Braztde /Granules de - _.-----

-.---

1:1 -

Tolvadc
alimenlactOn 11

Punzft
Wenor

Eveccu uo idnio Dpcs:tdel n,ko Ltn34o con:uOs

Ia I!*A 2 6

6.0 7.0 50 pIt

con gr-Inuins de c at br3zO’
FiGURA 2 60 Esquemo del de recubrimiento compreslOn ii tie disoucjon tie thFerrnies mezclas tie Eudragits I y S en funcon del pH

8567.1-46

REPUBLIcA DE COLOMBIA S
NOTAIA33,DLB*TA D. C..
BSCRITt]BA
SEISCIENTPS CU4ATOCEO-

FECHA DE oToaAtdIEO: CUATRO (4) DE

DEL J&O DOS MIL DOS (2002).
ACTO: ------ --------------------
1.- PODER ESPECIAL.- --------
OTORGDO POR: LAPRANCOL S.A., con

890.301.463-6

a.favor de: JOSE LUIS REYBS VILLIZR, con C.C.No.

- .)-, _.-’4

de Usaq.zŁfl Bogota. --------

-

_ 3d.hNe .... :. ,.:

10

DIANA, I%LOPEZ
?n J199

NOTARI& TREITA T4ZS (33) DE BOGOTA D.C.

eEN ,::L CIUD7D;,! DE. B0GOTA1.. DISTRITO CAPITAL,

- -

VESEPAR"T,TO

DE CINR, RPUBLICA. DE COLOMBIA.,XiA
BEATRIZ LOPEZ,’

REINTA
TRTE

CIRCULO SE OTORGA LA ESCRIA PULICA QtYE

i S CONSIGNA EN LOS SIGTJIENTES ¶rERy(NOS.5 S
COMP.BECIO JUAN MARIA RENIDON, rray r de edad,

vecino de Bogota, D.C,
ciudadaflia nufttero 170b 1e -
OLD-

E pedida en Bogt 46 ’ -

P
- -

11.1ERO.__Que obra en arÆcter de episeitante
Legal de on noinbre, y represeritacionde. COL
S.A, sociedad comercial organizada y Łxistetite
côforme a las 7-7--iØyes co1OxnbitiaS, ccn do
. . . .

- . -. , -.ri-..,-.------.,..,-,..-.-.-------..--- \

sede principal Cali - Valle, constituid:flti,.

- - . 5 . -

- - . - -

escritura püblia æümero

E61 F PAPEL NO TIENE COETO ALGUNO PARA a USUAR(O .

. , 1 r. -

000411-.

Pe la No1 na
,-De fecha
Reformada en_ditntas oportunid.ac es, se gun const

en el certifica4o exed dc por la Crm Lr3 d
Comerc.io e -

: -

SGt)NDO:Que en tal car,

- :
en, Ion s 1i -
instrumento,concee POER E ECIAI, EFd QA P.IO
ef

JSUFICIENT a JOSE LTJXS’RBCE VXLINIZR-...
edad, vec.no de Bogot4, r..,, ide itifi c
cØduJ.a de ciudacia:Ia ri’imeo 79.152.47Ae jc
abogado er ejerc.ic o, portacor de la T.E’Lo 4’&6’ o
del C.$. de la.,dmic Li Lado en Bc g

?Repfiblica, de Colombia, con cirecciri e L 1a a’-rer ---- ----

- __

[17 No. 88- 23, Ofic’ na_25, dr, -la misma iddad
su repreentante con:po(ier especial am io y
suficiente, para obten r la i rote:ctôn. b
derehos de pr ’ieda nclustri l, y de
competenci3 de Laranc4l..., a cuyoefe to Ic.
autorizo, par que nos ep e ente nte ct ale: q ier ’.
entidad persora,4jera 0 10 juiscLc iOnO
espec.a1rnefte ante! las el den aoxv iris
contenc.os), admin.strativo y ju,dic al, ’

a.- QbteniOrx, ormu.acn de oberidrN
oposJcJ.Ôn a ptent sde invn ion, r1oaelycis ;industrial s. y,. el registro de 1icEnc4; d6/.
esos elerF ----------

___ -

ji- b.- Lar acci.ones de oosición, canCel
nuliçlad., niedidas.cute.l res, conces.ón de lid rcias
y en general 1oroe Os civile,.piles,
administrÆ:ivçs conte:.c oso- adm.nstr ftivos
relacionad s co estos cerechos4 U otr s de

diferente i?aturale za,cc: o: es y’ p ’0 eso que

rrr

Ii

4.;; sj’4pi4 :’’"

.- 8567152f

. . promuevaL.afraflcolS.A., se
promuVafl contra esta Y -----------
c.-. -Para Para queen tcdos lOs asuntos
arriba determixadOS, tanto
los t6rrruflO6 seæalados por los
. . . . articuloS 42..y complemefltarios
la decisiOn 486 de la Comunidad Andiia como del
[tIculO 70 del.C.-P.C. pueda sustittiir ese
Lmaa- transigir, conciliar,admitir los hechOs del
Ipr0, desistir, caricelar, recibir, retxuniar y
I ratificar los actos de agerites oficiOSOS....Y_Cede a titulo gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratoSe cesión y de licencia, iriscripciófl de
ndas, levantamiento.de pendas,,inscrib.Lr
Vt

rP’°001,

erhos de retenciófl y en general tQdoS los asuntos
C -$ł C

OriOC. p r°se deban tramitar ante la Superintendel’lCia de
no1

v o ______
d 0 S --

- - 5, . - . " - -

co2ceai0 us a y ComerCJO. ------------------------ tNo
d d’. 0 -- -- ______ do Woo StamOS que de la veracidad de las

- - - -

dclaraCiOneSdel contenido y auteriticidad c1e los
exos enØste:irstru __solo nt
105 compatecientes^oO OP..,

sib

QUI IA MINUTA P

O’ORGIENTO Y AUTORtZACION: Leido. fresente ’.
instrurnentOPUh11C0 por los Com
advertidos de la formaL-dad de su conte
rdel tØrMiO legal, hallaron cOnform fl SUS
intericiones y 10 aprobaron en todas sus partºs y
firrrtaron la Suscrita Notaria da fe Y.

- - - -  - , -, , . -.

 5 - - . - - -, -. - -. - -. - -,,...

4,

DERECHO?SN TARIALE: $ 40.600.00 RESOLUCION No. 4l1 del 28 Je Dlcieibre

- - h-

pof 0

*-,L7U.0 XA RENDON

C?.jc

- k-

TL’

IEPI

’

0

TQ52 £JZS RYES VIZLAIA

_

DtANA - EA R 2 LOP.
NOTJ,RIA33D1 BOGOTA

. . . . . . 0 PA(FOT1.CO1’I.). 0

t mada 4z 9L1q ,c.
Articulo 79 del 966 1970

’

jas ti1a con -dt -A £2 4c -
Dct. L772,79

\\ 2

I,

- CERT;ICADO NACXONM&

CIZtAkAkknrik boDkrsizblibbi

CAMMA fie,QO8O13O iora Qert1acadQ

A GA -

:(Oeracj/ 02MG3oa1 ’Mj.NXNo UL
If F

OE

*********** - r
T/

- " 7 , r - A
A -

hOC A A 1 r TA Ahi A[4 A DO.-. 01,9:
A - r -
- - j fj - -ç
OTA r

rY’ b :- - ’-. __-r_ -.
ANO

A1 1 - T,A1thNCOLOGOI LE I
I

46 - - - ., -.

N2i4PdHA MATIc - O2- Oi] -1 58’
esperanzacrt1.anco1 net
 . : I kkI– CA----: -- - -

RC/ IC - i-.--- -I - CRTIFEA-:_"C’;

C U)CC)TA

’BC

OCHACAMARADE-C.CMEtA-

I A -

:

i -’
V -

- $HC JA- RO. -i44--D-29 D SEPEMBRE -DE 195 NOTARIA. -CUARTA DE.

DE

RTTffiiCDo 14, Q

I cD77 C9I’IBRC t’ AIX

Feha’t 0807 0 Hora:j [: I
- Opera.on &214BM03666I PAG, VA No 2

$************* ** ********* *** * * ***** * *
28406

P 101 1/01/1966 NOTAR.IA C UAJtTA IDE CALl 01

5 2/O3/198! NOTARIA CU. TA DE ALI 01 04,

12/12/197a OTAR: DEIDE CALl , 0 /

’ 3:L9 CTJA TA DE CAL 13406/1
k
12/12/1972 A DE

1 /i .:i..
,-’:_ S51

.

-

. 12/21/1973 NOTAA(..UATA DR AL-ITx.I
406 30/09719741 N0TA1U JAITA IDE CALl, 2-8, 1 /
- M87
1
I x ’ ’ -

03/02/1978 NOTARIA MAIM IDE -CAL /.
3419 07709/1979 NOTARIA JARTA DE CALl H -19 0 J2

12/12/1984 NOTARIAIOVENA ---DE CILI 194 /3

Cl,8 21/05/195 NQ-T-ARIA CE? IMA DR CALl  P 0,
9i7 X

- NOTAtAT EP.IMA DR CAL - 0840 /3 :’Ł-’ - t_i I Ij
E4 .458 - Q-9/O6/1987 NOTARIA SEP IIDEC?L– 244 /1
3508

,

Th22
X

14/12/1988’ NOTRA ER’ CAL1.
I
04/09/1989’ NOTAR. RR.’ RA DE CAL’
I

Q7

02/08/1990 NOT2, A . ERA DR CALl 13Q /2

13/12/1995HNOTAR ’’ER ERA D CALl 23ó /3

1/11/9991 ’NOT IDE 264 /3

r7_911II, , ... _,I-._i. 004 02/.12j2004 NOTARI.1 R. ERA IDE

4 IIIiMllhIIIII IIII llIt 11111 111ff (lilt 1111 111ff 11 (lilt 11111 *72143134*

774-
CER

 1

...L: TE1cT,:.L

Fecna:., 200t070. Bra e ti thad

 1SANITARIAS, D. POLICIA ADtThNES,?0 TALES, E C. 1i1 VR
COMfflC1AL Y INANtIERA fl) TE DRA L PLENAi, RES?0 $ IIE
A$ATTVA L.00ORDçtITACION Y LA StJPERVIS ON:GE E LDE i
CUALES CtTh1PLI cb1 ØL A LAS I0R1 S I)E LOS E TATUT S
EL EJEPCI 10 DE SUS
FDCIIN ,ON; NES, L GRE ’ PDE E Al. - C

JtXICIOS, . S]Gil Y CONPRO TE LOS NE CIO.0.I LE
ATU1LFA Q E FUEREN, INERPER T DO GENE 0 t$ R C RS
APO]DERADOS Q
LO..

LC 2PREENTEN
COMPAR INE

fl3DICI
lU] BLS,

Ii 0 EXT
CERAR

AiTUI
CC

Il.M

LTNTTI i Ec
COMPRA Y VEN4 N (3ENEL YA SEA ’(ii LA NACI6N (MI IS E I0
ADMiNI$TRhTIV0),. E’RJ IZA (ES’ tC4MI 1

S.,

H:

I*
ABO L 4ESr E1I(
DE.;44,Acji I
SOCi D £piI44

PAREd]]l k

C0MER(LDE1$j1

INDU TRIALE9 Y..:OMERC.I.L)EI E.TD0 SQCIE AD!S DE 0NCvIX2 I
PRSAS 0 S CIEDADES I/ILES Y COME W ALES CUA QUIER XE SE U RATI
$U CXJANTIA, L.0N A1IPIIAS FACI4ADS UB EXIGI 0 $tJ C BXR 0 DOCUI EJ TC
GATIAS NECSMIAS COTRATAR 3T2 IOS CUA QIJflR E STY Cl M
CELEBRAR EL dONTRATQ C0d1ERCThL D M(U0 EN T9D$ S X$!1 FESTA 1

ST3S.CRIIR LOS D0CTENTOS Y-COMQMt RSPEC 10S-- C R, DE 0 ITOS } AS BArMCARI-TOdQThS, tETRAS R.R, k G P.0 5, LI NZ
tXAIQUIBR OTR&noctEN’t’o ASI I EGOCTAR;. ESTOS 5RU El r0S; EP 5
PAGAL0S, DES A.LOS ETC.

CERI1XCA

 DOCUMENTO:ATNQ. ELi1 4.OEiARZO tTh 2002.......................... r
ACCI$T IQ$
INSCRIPCION 0 DE SETIE14 P.B DE 002 o 1415 DEL

....

L L B 0 X

. . .

GERE1T GENERA Y REPRESEI ANTE LEGAL

JUAN. MARIA REN0N.OTYTIERRB ... H
c.C.17 5100 ...

11111111 IflJIIIJ I(

EAC{. (1A r. kMASLU0M

42a Q010 1}oaerticd

Qpezaci.or O2NBM03QOfl1 PAflTh. N 5
(I At. tM A L

DIE ICYTA ’.MEiC.0L AAMAADE.
ft

RNDO ,- - lAF DE t.-7
orfr iAcO t1SAA 1)E 0(.ER0IC
I M rCK) LE -r - (ME CI0 3E
C) A Gi MC L)_ t. M - lMIi- R ft
c.,Alt \ DL t.L""q r’ N A. l-lA
- - r p-i j. t/iClC DE. -.
PAUtY
DEF--.0 I- it.. A - 4 IQ

kA DE DML ’(L
ARA OE COMEHr ID [)E b0)TA r r 11 LtL
RA Dt. COME R010ID D zit."\ 4r C MLE ID DL It L
A DE COML-R0I0 pç r-t A At5 - -L I .r.i L iE .:r5: ,.DE
lIE ODMEACIO IF li01 ’tA -\ -.RCr’. 7. - 7 LL- ttflfl Thi

- E.CL4ftI-ftIODA I;. -. t. -.IH H CETIA- ’..r[, ft-. C-’-’ - - - -
t COME 11Th. r
 . r.ft’) S S,....

S 105 DEli 09 DE D 2004

fi

ft

ttMAAA DE 0DM.R070 C EClI].0iA Of ’1 C--1’CETIFIk’"-’ S "-E ’-’ 7’ - -,

ft t.

C-

4C- CE uM 4’ t t t-. 7 LF_ - , ’ ’ MAHA L) OMUCIr P

’AN ft

A DE COMFLR DL C)OTA MAfA U I) aVI
UE LOHi ft DL F) OT\ r AMAkA p r M
DC (COMFAAQ DE E30(’ IA CAMARA DC C ML- . -.Ran 0L.E.;1(DMEI CI OC O C F 7 E
LOMLRCIO L)L DO 01 C MR op ED 1 ft A 1 I [C
GOMER(IC OF 6000 (-\ A10’\F0 l- LA 1M E RC it)L F P, DE
OMCRCIu DE BflO(IA WDA u u(MFR ft DE)1T’ A 4 DEC04 P O A ft L itE L U C
OC f3CO IA C MARA DC COACH, t12OQ O1I VUE M r ad /\ b now;o C11 IQ,
MLRCIO DL ECG0A CM AFA OF t. OM[It() DC ftO0c rA (’A OF C((MCD IF c o ri o ii or tØ DI- r r
’C(Q 3E BCOOTA LAM A Dc’ COMEItCK) ’ r 2 1 1t Cu
A r c O

m N E

TO DE

DL

B0(4-rA

BOCOA
C..MARA

\
)E GOMERCJO DL B

OCtIA CIA E OlIERCIO LE

C F l)

0 A
PC 0GCUAAMAHA PD[i OF 1-:0UIA ymm, D DC Ex cp D t ft (A 11
’MLbC 4-) L ftOC) A I l iAF$ Li ’Aikft 4) or Ox 114 C M I A (L 014 F- (IC Di- iLK) r
B 4 \ Ii)L I iiO PU Fioril, IA A IA 4 0 M 014) DC F at’ r
P -XOPIT -. .,, o Efl’o.DF 4-CA A qA lAP AD. Cc ’MCi;IC DC 8CC’ o
&’MF F1C40 DC B.00COA:AMAR’ -OME -Ci4 DC J1IA ’A4iiA A T(Clv CRC) CE B0C’0- ’- JP V I E
COlA. AMAR ’ F- r CML CO OF uC P " r(u 43t AMAR 0 c, DL SOSC CA IQc-
CDLI UGOIA I Flit OFT C Pt L tOOlA AtA ’C F 4-!t’ I)L PT- I A CI

A i1Jc i ij t- I -Ft, H-)u0Ui C14a F9 0 ft I4MU CL (O 0rA GA Al Al Mt
AC,- CL CC *A l -t U) I P,OT’ CAM,’ A I,C C’) i4 ID DL)TA CAM, 1i OF IF. F

it10 Al IA III 4 OMLI Ii IQV›k 10 LAIA Aivo 1P,, OF)M MooI 134 - A CkM- A
JAHA DL LOMEI1CK) DC 013GOAGAMARA. F COME C ip OF CL A C I Mv’ P C It I ’F LC i1 CAMARA P C i U lc
I J Dr P ’OUTA AMAR4 IA 4 iM1 II U I C) A A OLE -H ’lo jr 01 ’ft A AML\R, r o IL
-ABA DC C0MEiCIO DC 804- CIA cIAM!-\i-v, DC ’TOMCHIO g(QwAA CAL CA O::O4E id jO-- pcoo c’ MARA:OL; iv - Fl C
(A Ti-’ CAM4IDA OF 4)MFkCIj FDt l’A Al,4 ft (MR Ao DL 30K CIA 14MA Q I¶1 EF ft
0 C I 1LR(IC OF 1 AC …MAP’ DF41) 4rIk(01 1A >t’ T’ uiSL(PA DIr Mi-L o
OF . CAMiARA OCCAYl -RCIC) I F p M)AIAPA FIB C01/1 JA(iIc DC BO 404 A 0-4 IAI A DF CCM CF. CC
C 0 O-F i -.. - ’-JTA IAMARA 1JE 1Iftt l 1) DC B C’1TA I,:-iA DECO, 4E IL E 4T4IT), Cii FL DC COL4 4111k) B IA
CUMERCF.) QE It COt ’AC, MAR DC COft - D A A ’ft C0MI ID P 04
DmSemboxh It i-i A, 1 çQ - il 41 Al- I OI F II 1) ’)ft -,i 0
NiEltaggortliwACPA 4’ ’-(knA I- tolvEH01m F_ C /
- - Q F AMAl- 44 C O A \ II 0 Ml POLO I 84’t A C
CIC h000 v CMARA 1ECOP-E4 H - -. 4 H 1 ’H : H CE AOl iERLIIO BTiGL cAl
I F 1 C0E,I B r 4 it qr(4 I PB ’I
i- p 1j, 10 PC A ItA IIA
iC.;DMHoIotJEBIp T) AC A)
C E 1I&1F C MIzhClt ’I-, I ’ I’ A’ 4 LII ft41 LIOL, 1 0’ 4 tI
DCDC)T# C AMAIA pL 04 F ACE 4 ’ ILk 0 B B0C A-F. ’ P
BocoAcAMAiA LIE 0CM RHO X (FAIl p 1 (C eoccTh’- AM It’
)&A01A CAMARA DC COMEE PO DC (C P013014: I\ IA-I- (C -.
COTA C AMA-Flit)F CUMLrII 10 IF - ’ ’II 0’ ft Quo
)TA C AMAPA I)E1 COMERCIL CF DL IA -

M Ci LII 4’ ’0A’AF. ’P ’A f IN
IA CAMARA DC OMLRC}O iF hOOt (1/’ CAPAIAI A Cl- 0(1 V ft - tt AF. /4 IpU (’C) QUIV DE, Ou 114 LAM II Ph 4’
IA4 ii ZO DE 2 QO2 A I C M HO) I&IT C’ A t. AMAI Ii tE ICr
-

- CIA, W71% ft)D-CAMAH. I) I IC IL Q’C CAl CCL DI1L -tAMAFlk IJA CC v 1I- I
MA - --. - CC- P L- ’TAT - - - - 1F.’ iC : 44101I-) X 00,A ’1AMAF4AI OF.
(’AlA tt I/A 1 OC A ft P I’
RA DL COMIRAIO CE 1101 TA CAMARA CE C ’MERI i4’C moor mk MAMA fAf p AMrft’ U& ’Ot (’TA Al Al-A/I C M-’
--IA ttmi(N)0)A ’A DC CC) III ALID CF ’’ (’ MA-A/ OF C v)L’AC C) I rIft (A C AM, PA r)(- 4 vlinc o
PC A OMEHI ODE COCCI CAMARA PLC (’lw rIft IC I ’F- IWop. Cn /IDA ni- cq FIt Ut i0 o ’ /’ANA- fl- (I/IF CI C 4
AC ’’ I ’M ’HA 01- COME -1010 1* 1 4 /14 A Dl, I ML HIT) I I cAn ’1’ T444 11 I C (AiM III 3

- r ’ A 00A4E1F4 H0 141 A AM’ -4A t C’JM,
Co I ’1 4i I i- ’E 14 1,0 ’ Cie 04’ i I Alt 01’ (ME I I Cc C El/Il r ’OML in
omax - RA DC COMEACIC) DC TI000T -(,-,MA A CE CD-’EHCIT)1[i1B ($CATA:,10\R/ C
MI LICK) 6E,30007,w (:AAA’- A OF Alft AOl) I F A A CA i/H D uMEFlr CI I I ui 0. iII, 0 it 4’MLV IL
RHO DL BOGOTA CAJOAHA Dl- I (’ML F 010 DC I30Li’TTA C Y It ’MI HO 1E IA)L IA A,\ /0 CI Os IF LIt 0
40(0 DL BOGOTA CAM* C Ut ’MER H JL CCLHA’ A ’’ 0 MCRC C DE P0C ’1 ’ MA)& iC II RHo I) C
IC DC BOGOTAA CAlM NA (’F uC’(41 R4 (0 HI 101j1A 0M.M’

JATI

A ft 0 44 FlIt 4) Dl 134 O1 A A I k’ H OtA NOWC
O DC FIOGOIA CAMARA DC Ci)MFIP.C10 CE iao - IA CAMA 4 - - DC F4i 1)114 C M HA ’E 1-CM R01) DC 3i4 O A C -
OF BOGO IA C AI’41A1,A C … 44 B’ 1)01 0/41 A-MAC F 4, VIH- 4,) tAft BU4jTA o A ’A o 0 - IMI L DL,JOA) 4 1
L B0001A CA-MAP/I OF C01E PC 4001. 10001 I AI4ARA I C01,,1L -4 1)0 0 Pi Or CO IICR ’C’ L P000 A Ai ii P
AI F ’ q, - AMA AA I’(C F ’A FL A L’ 430 0 1 1 I
fi=?ADEYQI ’I(I I- BOODIA A’A 44 A 1 CC (I" PCI 01. 8000r q4- MA P
ISO ’ ,cçvIcJI iISam;,b4 -O8L jdM5 W(111BR vZ A OF 04’ 0_1to ft 1)00 IA’ MA I
C 1E ROoC A (AL c’4 ((4 DL 4 1001 / CAM:’R_ CL C A4 IU OH 0’ o’ 41/A CA ft- A
hA CAMAPA DL 4’(OMLHI 10 l’ FO tAT A DL C0M4Ci4A ’1 B ’TI))A C AM$ A IE CU /1 HOC DL U, (VA 1 AMI 1 DI 0,
IA ’a’4 -A I A MR -COMA... 130 fl1A, CA-MAP DL COM P C L I p A CAM/Al "lot
C

,l
AMR/A /A OF COILIPHCU CL C;IAOt’ 4 AllAH/A AC C0MrIAc4(C) I ’C Ct 4/I MAN IC MF H Dl DO pi CPMAII’ H I
.1--AMA-HA DECIOMEACIO DC-fl (AlIT/A CAM/ABA iT)CC’MEOCI D1 lift 504/A CAM/Alit "I - iI’;,) LEftIli) lii -CCII A 1-AMA-C-’ ’I Oil, -AT -
AMA-HA OF (TAME IIIC1IA PB PC oufii- L;M’-4I’-- OF C’f IL I**,* ALA C ,I Cl JIA A Ill 0Q tMA,Il’?’

MA-BA HF 00MElO DC BOG,.. A DC I’ML AC It ’ blA, AT/A ADA (AC, 00 J-L(IA1 - H- ---------.. --1
- I- -

*01

(DE,

DE DE

Dr i MERCK) 1. 3C,O i\ r F

COYLUA cq4,
DE L(AM MM E LA AM A DI L 0
aLOU O2NNO731Oi1 AGXN
L ’MAAL:10V .E 3L&0TA LAMAA-\ DC A

D 11 iu
1 D (- ",0001A L (\tAIARA UE IQ OF
I V 1A L ’)MI IV
E "J DEoAl
r000i L AMAN F CU IV I)E u iF-f 41 A ç)(I \A IA

OCIciTA GA, MARA D’ & 0 hD L - - TA LA iAh-
D L O o

- LCAk LA) NE DIV I1 A liE (

- LQLK-0

’ APO
A I. M P’ IA.

C

AM(U I L’

DL
r

I
CI 0

NE

[

)IIII
(MARA)E3 O DE flL (CI & AH1& IlL 0)ME (1 0 V
I DC I DM1. 11110 DE,C A NI ACA III G’C’ I\ MA A
M.RA i-iCio B000VA A NE I;OMER11O ’E I . . 5A?MVSICAO DL 5(iJ L- M MCCCI
IA DC L(MCRC K’) LA BOGOTAA - CF (50(DO Y- r - . DEl J IC 1 01 Aiv IC
\ DI 11AEI LID 11 ’IL ’1 I I ILl k 0 DI C IL I 0 DC ElI IA MACA 1.

A UF " CA1 RCA.) 01 D000IA I AMAEM LA I. DElI fILL LA- E 1. ’JMLR(0 DL I- C C N AMAN/ 1.

. -

LA

A-

RA DE C) tkCi DE 3ii?G0TA G. Lft:(Dth:fl E0G Tc;k DE COEh 0 DE B I AMHA D. 0 r A ILIMA(4 L L r

DE (0MFflC0 D B(’V flTh C AM \P DF uM A vflA h lEA M U
CDMEI-KAU DE B0G0 M P/ L r
R K) I BOC 0 iM HA L C I I
jr 1K 1) O B000 A 1
rMLr-cK)

uM 1 B

MF Ce a

rr’ >V I K K) Y
0 K I
P- fICK) LF r0(*) I AR 0 I F
K) DI B()D()D C. AM I C M B 1) fl

Th LII- -U((B/ M
At N

m r r

k I B,U
01)UC ’I I L- Of C’ I C MCI fl
K

C.

fl

C’

fl

44

C.
II

C.

A) /1

/1 ’4

C.

CI /l

1)

1) K-

SOON 1IIWNJPIIWI -9C

(ftUCAMA D COEI JMAAfDE -

LPMARA41’ a QOO’73 rt tcaAM 7

. - OperacIQ, O21MO73QQ01 -,---. ********
IT

iA
SIMPR Y

D11CURgON LA- VTh VA CA- - - ’,- -,- -
OC3O1AIR1 CO I ’: -’ A,H , ’ .(C -.:- -

50 t 9 *_ iDçqR’ ’I CIA

XnA

co LA :c?4cA QU RECE.
& ciN TIB $1 1R TODO LQS-.O$:IEES .: ME-
COOLI A’.iOS 31 AS]L1 iflLO! .DEL. 10:M-i0 Ft f
)r C’OII [r r c 1
MARA.DEUOMLA Fl -...: 1:; 1 HIi . A --:,I:- ’, ’EE.QL) DFl s. Fl - ’ ’.1 -:1cFl.
ADA In ’ A; -. .. ’lA ’ jK) pt: FlAT --ll. ’-’
AA [)f - - I A UAU -
. ADECO.MF_RC,, i1l FlA,’ C ’ A’,E-’i lQ’-A- ’c,,/I I-- IA;’ (’i."i/IJI-1 h -
DF ’-’’F -. A’’,I, I’F’ 1’’IIA, A1, ,l1ir,l’:.,I:l. 1’ ’CY ’A ’ c

A’
--A’

A’

au-’GI

A’

1,

ft

CC fl

’C