

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS OLARTE

ASUNTO	Radicación	08 105 792
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	7

06803

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I ☒ Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/US07/008345	
Fecha de Presentación Internacional	04/Abril/2007	

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 45 a 64	03/Octubre/2008
Reivindicaciones:	Folios 65 a 72	03/Octubre/2008
	Folios 96 a 103	26/Noviembre/2008
Dibujos:	Folios 74 a 76	03/Octubre/2008
Prioridad:	US 60 789 514	05/Abril/2006

2. Análisis de la prioridad

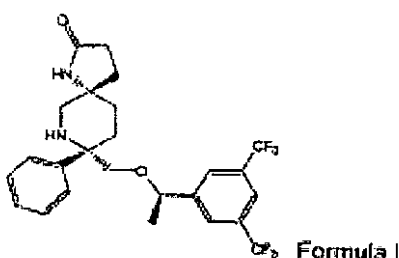
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Formulaciones farmacéuticas: sales de 8-[1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona y métodos de tratamiento utilizando las mismas"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar

composiciones farmacéuticas orales que contengan una sal del compuesto de fórmula I



que sea resistente ante la degradación bajo las condiciones medioambientales en las cuales se manipula y almacena.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica granular compuesta por una sal cristalina de hidrocloruro del compuesto de la Fórmula I (antagonistas del receptor NK-1) mezclada con uno o más excipientes y opcionalmente un compuesto activo adicional.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/20, C07D 207/14.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 7-8, 15, y 19-24 no es patentable de acuerdo con el Art citado, por tratarse de métodos de tratamiento.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicación 1 presenta una composición farmacéutica, pero no está claramente definida debido a que no especifica las proporciones de los compuestos que la conforman, se sugiere al señor solicitante delimitar correctamente el alcance de la invención.

La reivindicación 2 se refiere a la formulación de la reivindicación 1, pero no es clara ya que está definiendo la composición mediante un resultado a alcanzar: perfil farmacocinético, el cual, no se considera una característica técnica de la formulación.

Las reivindicaciones 4-6, 10, 16 aunque establecen que la forma farmacéutica es una cápsula, solamente la caracterizan mediante resultados a alcanzar: dosis proporcionada, perfil de disolución, Q-45, y dichos resultados no definen correctamente la composición. Al igual que en 3, también se sugiere aclarar la dependencia de dichas reivindicaciones.

La reivindicación 11 se refiere a una formulación farmacéutica pero está caracterizada por su proceso de elaboración, esto es incorrecto, y si lo que se quiere proteger en este caso es el proceso se sugiere que dicho proceso se presente como una reivindicación independiente, recordando que un proceso se caracteriza mediante una serie de pasos consecutivos acompañados de las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo. Esta reivindicación 11 revela una falta de concisión ya que mientras en el encabezado se refiere a una formulación farmacéutica, está hablando

del método de elaboración y además está caracterizando a la sal cristalina que lleva dicha formulación mediante el espectro de difracción de rayos x.

Las reivindicaciones 12-14 aunque se presentan como reivindicaciones diferentes presentan el mismo contenido de las reivindicaciones 4-6, solo que en este caso éstas son dependientes al parecer de 1, y en el otro caso son dependientes de 11. Esta repetición de materia de manera innecesaria le resta claridad y concisión al capítulo reivindicatorio lo cual hace difícil definir el objeto que se busca proteger.

Las reivindicaciones 17-18, y 26 se refieren a formulaciones que además del principio activo inicialmente mencionado en 1 contienen un principio activo adicional que está definido mediante su función como agente quimioterapéutico, se sugiere definir dicho agente mediante su denominación común internacional y además aclarar la información contenida ya que dichas combinaciones deben quedar definidas especificando componentes y proporciones de los mismos dentro de la formulación y dicha información debe tener sustento dentro del capítulo descriptivo y no se encuentran ejemplos relacionados con estas modalidades de la invención.

Las reivindicaciones 7-8, 15, y 19-24 no se tendrán en cuenta para el presente examen ya que se refieren a métodos de tratamiento.

Se sugiere considerar la pertinencia de la reivindicación 26 ya que se refiere a un proceso de elaboración que está definido en 11.

En general el capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene una innecesaria repetición de la información en diferentes reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Abril 05 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2003/0158173A1	NK 1 Antagonists	21/Agosto/2003
D2	US2005/0131011	Chemical compounds	16/Junio/2005
D3	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 19ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Capítulo 92 Formas Farmacéuticas Orales Sólidas (páginas 2481-2485)	Métodos de granulación: Granulación húmeda.	1998

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_E&P&FT=D&date=20030821&CC=US&NR=2003158173A1&KC=A1
Divulga el compuesto de Fórmula I (Párrafo [0481] Ejemplos 72a y 72b), que puede presentarse formando sales como la sal de clorhidrato. (Párrafos [0136] y [0137]), preparado en formas farmacéuticas sólidas (Párrafo [0123]) utilizando lactosa y estearato de magnesio.

D2
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_E&P&FT=D&date=20050616&CC=US&NR=2005131011A1&KC=A1
Divulga el compuesto de Fórmula I (Párrafo [0481] Ejemplos 72a y 72b), que puede presentarse formando sales como la sal de clorhidrato. (Párrafos [0136] y [0137]), preparado en formas farmacéuticas sólidas (Párrafo [0123]) utilizando lactosa y estearato de magnesio.

D3
(Páginas 2481-2485) Divulga las generalidades de los métodos de granulación: Granulación húmeda.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una formulación farmacéutica cuyas características esenciales se muestran en la siguiente tabla:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica que comprende: Sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro de la (5S, 8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	Composición farmacéutica que comprende: Sal hidratada de hidrocloreuro de la (5S, 8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	Composición farmacéutica que comprende: antagonistas de NK1 en combinación con moduladores del receptor CCR5
Lactosa Monohidratada	Lactosa	Lactosa Monohidratada
Celulosa Microcristalina	no se menciona	Celulosa Microcristalina
Sodio Croscarmelosa	no se menciona	Sodio Croscarmelosa
Almidón Pregelatinizado	no se menciona	Almidón Pregelatinizado
Estearato de Magnesio	Estearato de Magnesio	Estearato de Magnesio

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto de Fórmula I (Párrafo [0481] Ejemplos 72a y 72b), que puede estar hidratado y presentarse en forma de sales de adición como la sal de clorhidrato (Párrafos [0136] y [0137]). El documento divulga además que los compuestos pueden ser preparados en diversas formas farmacéuticas como por ejemplo en cápsulas (Párrafo [0123]) utilizando como auxiliares de formulación lactosa y estearato de magnesio.

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la definida en D1 consisten, primero, en que no menciona todos los auxiliares de formulación definidos en la solicitud, tales como: celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa y almidón pregelatinizado, y segundo, en el grado de hidratación de la molécula.

El efecto que logra el incluir la presencia de estos auxiliares de formulación (lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa y almidón pregelatinizado) a la formulación de D1 es generar una formulación sólida alternativa para administración oral.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la formulación conocida en D1 para obtener una formulación sólida alternativa para administración oral."

Sin embargo, la utilización de estos auxiliares de formulación (lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa y almidón pregelatinizado) para obtener una formulación farmacéutica sólida ya está divulgada en el documento D2 que divulga combinaciones de compuestos antagonistas de NK1 con moduladores del receptor CCR5 (Párrafo [0166]), las cuales, se presentan como formas farmacéuticas sólidas (Párrafo [0116]) que incluyen celulosa microcristalina (aglutinante o desintegrante), almidón pregelatinizado (aglutinante o desintegrante), lactosa monohidratada (diluyente) (Párrafo [0120]), estearato de magnesio (lubricante Párrafo [0122]) y sodio croscarmelosa (desintegrante Párrafo [0119]).

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría estos auxiliares usados en D2 en la formulación de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 – 6, 9-10, y 12-14 que si bien, no se muestran como dependientes claramente lo son, no mencionan alguna característica que las haga inventivas por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 11 presenta un método de elaboración de formulaciones farmacéuticas de la reivindicación 1 cuyas características esenciales se muestran en la siguiente tabla:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D3
Paso a:	-
Preparación de granulado que incluye:	Los pasos del método húmedo consisten en: Pesado
1. Mezclar en seco la sal activa, Lactosa Monohidratada, Sodio Croscarmelosa Almidón Pregelatinizado	Mezcla de polvos secos.
2. Granular la mezcla anterior con agua purificada.	Granulación
3. Moler en húmedo el granulado anterior pasándolo por una malla.	tamizado

4. Secar el granulado húmedo.	secado
-	Tamizado en seco
Paso b:	
Mezclar en seco el granulado con celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa, y estearato de magnesio.	lubricación
-	compresión

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano porque divulga un método de granulación húmeda, el cual, es ampliamente reconocido.

El método reivindicado difiere del de D3 en que no especifica el paso de pesado ni de tamizado en seco y tampoco continúa hasta la etapa de compresión.

El hecho de obviar dichos pasos no produce ningún efecto sorprendente y ninguna característica adicional que haga inventivo el método o de una alternativa de preparación a lo ya conocido. Por lo tanto, el Problema técnico objetivo a resolver consiste en "cómo modificar el método de D3 para obtener un método de preparación alternativo para la elaboración de la formulación de la reivindicación 1.

De manera que el estado de la técnica sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia el método de preparación de la reivindicación 1 resolviendo el problema en esta reivindicación, por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
El método de la reivindicación 11 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2003/0158173A1	1 – 6, 9-10, y 12-14	Nivel Inventivo
D2	US2005/0131011	1 – 6, 9-10, y 12-14	Nivel Inventivo
D3	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL. 2. 19ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Capitulo 92 Formas Farmacéuticas Orales Sólidas (páginas 2481-2485).	11	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

27 ABR. 2012
Realizado por: Ximena Andrade.
Revisado por: Consuelo Leguizamón.

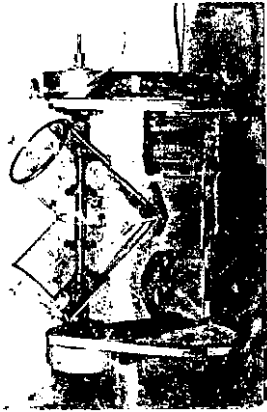


Fig. 92-8. Mezcladora de recipientes gemelos para sólidos o líquidos (semi-sólidos). (Cortés, Patterson-Kelley.)

ponentes por las interacciones. Por ejemplo, la estabilidad del ácido ascórbico es afectada en forma notoria por pequeñas cantidades de cobre, de manera que debe tenerse cuidado en evitar su contacto con cobre o aleaciones que lo contengan.

Para grandes cantidades de polvo, los mezcladores de recipientes gemelos de Patterson-Kelley y los de doble cono ofrecen una manera de mezclado de precisión y en períodos cortos (fig. 92-8). Los mezcladores de recipientes gemelos están disponibles en muchos tamaños, desde modelos para laboratorios a grandes modelos de producción. Las mezcladoras planetarias, como la Glen y la Hobart, durante muchos años han sido útiles para esta función en la industria farmacéutica (fig. 92-9). En gran escala, también se emplean las mezcladoras de cintas, que se pueden adaptar para procedimientos de producción continua. Asimismo, las mezcladoras de masa del tipo hoja en sigma han sido utilizadas ampliamente en la industria farmacéutica.

El uso de las mezcladoras de alta velocidad y de alto cono, del tipo Lodige/Littleford, Diosna, Fielder y Baker-Perkins se difundió con rapidez. Están disponibles en una gama completa de tamaños. El problema de las granulaciones en estas máquinas es en general más rápido que en las granuladoras convencionales. Sin embargo, el control del proceso es crítico y los temas relacionados con el aumento de producción pueden hacerse muy importantes.¹⁰ La granulación en lecho fluido (que se comenta luego) también está hallando una amplia aceptación en la industria. Para ambos tipos de procesamiento se requieren modificaciones leves de los siguientes procedimientos.

Las soluciones del agente aglutinante se agregan a los polvos mezclados con agitación. La masa del polvo se humedece con la solución aglutinante hasta que adquiere la consistencia de nieve húmeda o azúcar morena. Si la granulación se humedece demasiado, los gránulos pueden quedar duros; esto implicaría una presión considerable para formar los comprimidos, que resultarían con una apariencia moleada. Si la

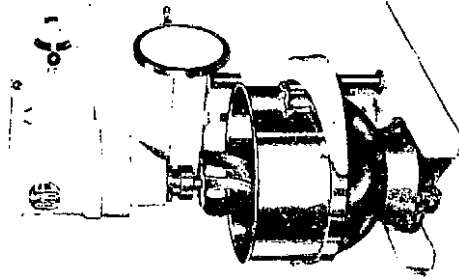


Fig. 92-9. Mezcladora de polvos Glen. (Cortés, Am Machine.)

mezcla del polvo no se humedece de manera suficiente y, como consecuencia de ello, los gránulos son demasiado blandos. Éstos pueden desintegrarse durante la lubricación y ocasionar dificultades en la compresión.

La granulación húmeda se impulsa con fuerza a través de una malla tamiz de medida de poro 6 u 8. Los lóres pequeños pueden ser tratados a mano con un tamiz manual. Para cantidades grandes, suelen utilizarse los diferentes molinos trituradores apropiados para tamizar sustancias húmedas. Éstos incluyen el oscilador de Stokes, el granulador roativo Colton, el molino triturador Fitzpatrick o el molino roativo Stokes. Véase la figura 92-10. En los molinos trituradores la granulación es forzada a través del dispositivo tamizador por martillos roativos, cuchillas o barras oscilantes. La mayoría de las mezcladoras de alta velocidad están equipadas con una cuchilla cortadora que opera con independencia de las palas mezcladoras principales y puede reemplazar el paso de moltena húmeda, es decir, obviar la necesidad de una operación separada.

Para las formulaciones de los comprimidos donde se justifica una producción continua se adaptarán extrusores, como el extrusor de Reitz para el procesamiento de granulación húmeda. El extrusor posee un tornillo mezclador con una cámara, donde se mezcla el polvo con el agente aglutinante. La masa húmeda es impulsada de manera gradual a través de una malla perforada, para formar hebras de granulación húmeda, que luego se secan por los métodos convencionales. Se ha descrito un proceso continuo semiautomático con la utilización del extrusor de Reitz para la

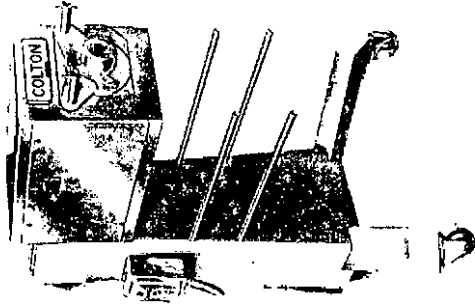


Fig. 92-10. Granuladora y tamizadora rotativa. (Cortés, Vector Colton.)

preparación del comprimido iniciático Gelusil (Warrner-Lambert).

El material proveniente del paso de molienda húmeda se coloca en grandes hojas de papel sobre bandejas de alambre de poca profundidad y se pone en gabinetes de secado con una corriente de aire circulante y control termostático del calor. Véase la figura 92-11. Si bien las bandejas de secado fueron el método más utilizado para secar las granulaciones de los comprimidos en el pasado, no obstante, en el presente, el secado en lecho fluido tiene una difusión similar. Entre los nuevos métodos introducidos se destacan las secadoras de lecho fluido. En el secado de la granulación del comprimido por fluidificación, el material se suspende y se agita en una corriente de aire caliente mientras se mantiene la granulación en movimiento. Las pruebas de secado en las que se comparan el lecho fluido y una secadora de bandeja para una cantidad de granulaciones para comprimidos indicaron que los primeros son 15 veces más rápidos que las segundas. Además de disminuir el tiempo de secado, el método del fluido tiene otras ventajas, como un mejor control de la temperatura de secado, la disminución en los costos de manipulación y la posibilidad de mezclar lubricantes y otros materiales en la granulación seca directamente en el lecho fluido. Véase la figura 92-12.¹¹

Se ha comunicado que la aplicación del secado por radiofrecuencia y el secado infrarrojo para las granulaciones de los comprimidos ha sido exitosa por

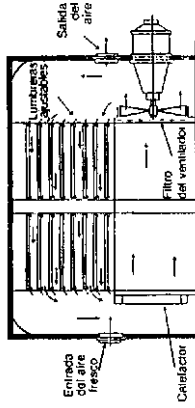


Fig. 92-11. Corte transversal de una secadora de bandejas.

ra la mayoría de los ensayos. Estos métodos son útiles para las operaciones de granulaciones continuas. El estudio de las formas de secado para granulaciones de comprimidos condujo al desarrollo del sistema secador Roovac, realizado por las farmacéuticas e ingenieros de Cliva. La secadora es similar en apariencia a la mezcladora de cono, excepto por la camisa calefactora y las conexiones al vacío. Al excluir el oxígeno y utilizar temperaturas de secado lo más bajas posibles al vacío, se minimizan las posibilidades de degradación de los componentes durante el ciclo de secado. Se alcanza una uniformidad mayor en el contenido de humedad residual debido al movimiento del lecho, el control de la temperatura y el período del ciclo de secado. La distribución del tamaño de partículas puede controlarse variando la velocidad de rotación y la temperatura del secado, así como por la trituración de la granulación al tamaño deseado después del secado.

En el secado de las granulaciones es conveniente mantener una cantidad de humedad residual. Esto es necesario para que los diferentes componentes de la granulación, como las gomas, permanezcan en estado hidratado. Asimismo, la humedad residual contribuye a reducir las cargas eléctricas estáticas de las partículas. En la selección de cualquier proceso de secado se intenta obtener un contenido húmedo uniforme. El contenido de humedad de la granulación es importante no sólo en la manipulación durante los pasos de elaboración, sino también para la estabilidad de los productos que tienen componentes activos sensibles a la humedad.

Con anterioridad se mencionó que los colorantes solubles en agua pueden difundir hacia la superficie de la granulación durante el proceso de secado y dar por resultado, después de la compresión, un comprimido moleado. Esto también es válido para las drogas hidrosolubles, porque se producen comprimidos no satisfactorios en lo que hace a la uniformidad de su contenido. La migración puede reducirse por secado lento de la granulación a bajas temperaturas o mediante una granulación en la que el diluyente principal esté presente como gránulos de partícula de gran tamaño. La presencia de celulosa microcristalina en las granulaciones húmedas también disminuye las tendencias a la migración.

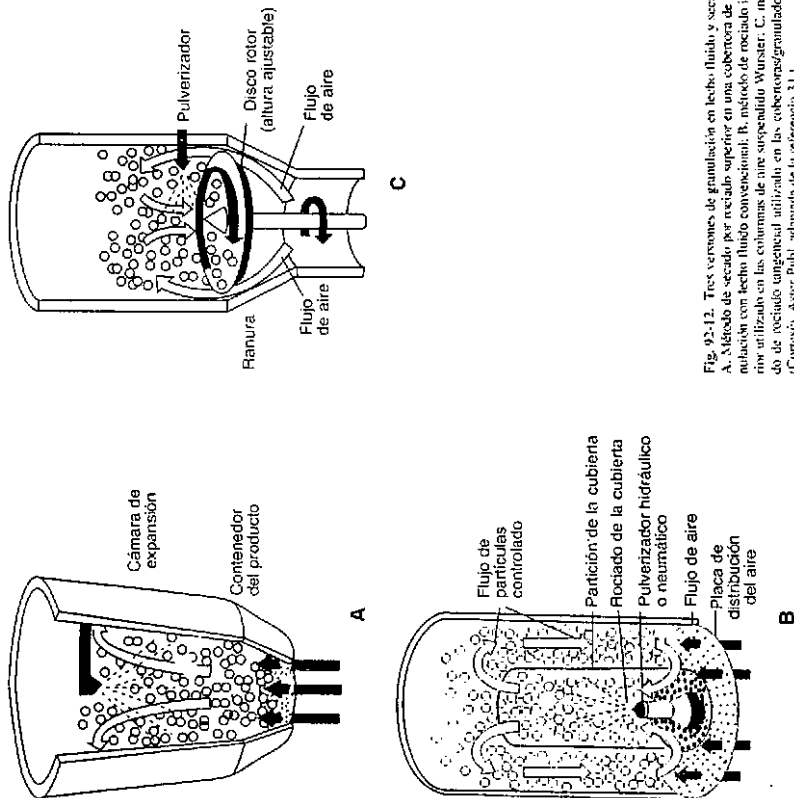


Fig. 92-12. Tres versiones de granulación en lecho fluido y secado. A. Método de secado por rociado superior en una cubeta de granulación con lecho fluido convencional. B. Método de rociado inferior utilizado en las columnas de aire suspendido Wurster. C. Método de rociado universal utilizado en las cubetas/granuladoras. (Comstock, A. S. Publ., adaptada de la referencia 31.)

Después del secado, se reduce el tamaño de las partículas de la granulación, haciéndolas pasar por un tamiz de malla más pequeña. Después del tamizado en seco, el tamaño de los gránulos tiende a ser más uniforme. Para las granulaciones secas el tamiz a elegir depende del diámetro del punzón. Se sugieren los siguientes tamaños:

- comprimidos de hasta $\frac{1}{8}$ pulgadas o 0.47 cm de diámetro, utilícese malla 20;
- comprimidos entre $\frac{1}{8}$ y $\frac{1}{4}$ o 0.55 a 0.8 cm de diámetro, utilícese malla 16;
- comprimidos entre $\frac{1}{4}$ y $\frac{3}{8}$ o 0.87 a 1.03 cm de diámetro, utilícese malla 14;
- comprimidos de $\frac{3}{8}$ pulgadas o 1.11 cm de diámetro o mayores, utilícese malla 12.

Para pequeñas cantidades de granulación, pueden usarse tamices manuales y el material se hace atravesar con la ayuda de espátulas de acero inoxidable.

malla 60 o 100 para eliminar los grumos pequeños y aumentar el poder de cobertura del lubricante. Como se requiere que cada gránulo esté cubierto por el lubricante, éste se mezcla con la granulación de manera muy suave, preferentemente mediante una mezcladora con acción oscilante. Es conveniente una acción suave para mantener el tamaño uniforme del gránulo. Se ha sugerido que no es deseable un polvo demasiado fino debido a que no podría llenar la matriz de manera uniforme y, en consecuencia, habría variaciones en peso y densidad. Los polvos finos habitualmente designados "fines" también se esparcirían alrededor del punzón superior y del punzón inferior, lo que bajaría necesaria la limpieza más frecuente de la máquina. No obstante, los formuladores buscan tradicionalmente un contenido de fines del 10-20% en los comprimidos. La presencia de algunos fines es imprescindible para el llenado apropiado de la cavidad matriz. En el presente, aún se utilizan con éxito concentraciones más altas de fines en la elaboración de los comprimidos. La mayoría de los investigadores coinciden en que no existen límites generales para la cantidad de fines que pueda estar presente en una granulación, pero deben ser determinados para cada fórmula específica.

Muchos formuladores creían (y algunos aún lo creen) que el mezclado excesivo aumentaba la cantidad de fines y, en consecuencia, se producía un atrapamiento de aire en la fórmula. Se pensó que la causa del cascado y de la laminación de los comprimidos asociados con el mezclado excesivo de los lubricantes se debía a estas bolsas de aire. La mayoría de los científicos reconoce en el presente que una explicación más razonable tiene que ver con la función de los lubricantes mismos. Dado que el lubricante por naturaleza tiende a transformar las superficies menos susceptibles a la adhesión, el mezclado excesivo evita la unión entre los gránulos que tiene lugar durante la compactación.

Granulación en lecho fluido

Un nuevo método para la granulación se logra a partir de la tecnología de secado en lecho fluido. El concepto es rociar una solución granulante en las partículas suspendidas, que luego deberán secarse con rapidez en el aire suspendido. El beneficio principal de este sistema es que la granulación y el secado del lote se producen en un lapso breve. Las dos firmas principales que desarrollaron esta tecnología son *Glatt* y *Aeromatic*. Los diseños de estos sistemas son básicamente los mismos para ambas compañías (véase fig. 92-12). Con este método, las partículas de un material inerte o de la droga activa se suspenden en una columna vertical con una corriente de aire ascendente; mientras las partículas están suspendidas, los materiales granulantes comunes se rocían en la columna. Hay una formación gradual de partículas bajo un juego controlado de condiciones que producen una granulación del comprimido, que está listo para

la compresión luego del agregado del lubricante. Existe una ventaja obvia dada por el granulador y el secado, que tienen lugar en una sola pieza del equipo. Debe destacarse, sin embargo, que muchas de las mezcladoras descriptas antes suplementadas con una camisa de vapor y vacío pueden proporcionar la misma ventaja.

En estos sistemas se rocía una solución granulante o solvente en el interior o sobre el lecho de las partículas suspendidas. La velocidad en el agregado del aglutinante, la temperatura en el lecho de las partículas, la temperatura del aire, el volumen y la humedad del aire ejercen un papel importante en la calidad y el rendimiento del producto final. Muchos científicos creen que este método es una extensión del método de granulación húmeda, ya que incorpora muchos de sus conceptos. Sin embargo, cualquiera que ha desarrollado una formulación en un sistema de lecho fluido sabe que los numerosos parámetros de operación involucrados hacen que esto sea algo más complejo.³¹ Además de su empleo para la preparación de granulaciones para comprimidos, esta técnica ha sido propuesta para la cobertura de las partículas sólidas como una manera de mejorar las propiedades de flujo de las partículas pequeñas. Los investigadores observaron que, en general, las granulaciones de lecho fluido producen partículas menos densas que los métodos convencionales y que esta característica puede afectar el comportamiento posterior frente a la compresión. Un proceso de granulación en lecho fluido a gran escala fue descrito para el Tylanol (*McNeil*). Los métodos para la preparación de comprimidos compactados han sido publicados en la bibliografía.³²

En la planta de *Merck Sharp & Dohme*, ubicada en Elkhart, VA, el proceso de elaboración completo basado en el método de granulación húmeda es controlado en forma computarizada. Por medio de una computadora, el sistema pesa los ingredientes, los aglutina, los gránulos, los seca y los lubrica para preparar una granulación uniforme con tamaño de partícula especificado y distribución por tamaño. La computadora dirige la compresión del material para que los comprimidos tengan especificaciones exactas para el espesor, el peso y la dureza. Después de la compresión, los comprimidos se recubren con una película de base acuosa. La computadora controla y monitorea el flujo de todos los materiales. Esta planta es la primera en la elaboración de productos farmacéuticos con instalaciones totalmente automatizadas. Véase la figura 92-13.

Si bien en las instalaciones de Merck la tecnología abarca el proceso completo de la producción, hay muchas otras industrias que tienen partes de la operación (como revestimiento, compresión o proceso de granulación en lecho fluido) con un alto grado de sofisticación y automatización. Ésta es la tendencia del futuro. Los fabricantes de equipos trabajan en estrecha colaboración con las compañías farmacéuticas individuales para diseñar sistemas especializados y exclusivos.